Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.G. Mertens

Erfahrungen mit der ACTH- und Prednisontherapie der Myasthenia gravis auf einer neurologischen Intensivstation

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Marita Sommer, geb. Zeller

aus Amorbach

Bad Kreuznach, den 25. 7. 1980

1981

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.G. Mertens

Erfahrungen mit der ACTH- und Prednisontherapie der Myasthenia gravis auf einer neurologischen Intensivstation

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Marita Sommer, geb. Zeller

aus Amorbach

Bad Kreuznach, den 25. 7. 1980

Referent:	Professor Dr. med. G. Hertel
Korreferent:	Professor Dr. med. H. G. Mertens
Dekan:	Professor Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 18.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Übersicht über die bisherigen Therapiemöglichkeiten	3
2.1.	Pathophysiologische Grundlagen	3
2.2.	Klinik der Myasthenie	4
2.3.	Krisen der Myasthenie	9
2.4.	Diagnostik	10
2.5.	Therapie	13
2.5.1.	Symptomatische Therapie mit Cholinesterasehemmern	13
2.5.2.	Immunsuppressive Therapie	15
2.5.2.1	ACTH und Corticosteroide	15
2.5.2.2	Cytostatika	19
2.5.2.3	Thymektomie	21
2.5.2.4	Bestrahlungstherapie	22
2.5.2.5	Ductus-thoracicus-Drainage und Antilymphozytenglobulin (ALG)	22
2.6.	Probleme der Intensivtherapie	24
3.	Eigene Untersuchungen	26
3.1.	Material und Methode	26
3.2.	Ergebnisse	26
3.2.1.	Anzahl der Behandlungen und Einzugsgebiet	26
3.2.2.	Alters- und Geschlechtsverteilung	27
3.2.3.	Klinische Symptomatik	28
3.2.4.	Indikation und Aufnahme zur Intensivtherapie	29
3.2.5.	Schwerpunkte der Intensivpflege	31
3.2.6.	Nachbehandlung	32
3.2.7.	Die ACTH- und Prednison-Behandlung	32
4.	Diskussion	53
5.	Zusammenfassung	66
6.	Literaturverzeichnis	68

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0157

1. Einleitung

Die Darstellung von Willis, 1672 (95) wurde bis vor kurzem als früheste Beobachtung der Myasthenia gravis angesehen (98). Keynes (51) verwies jedoch 1961 auf eine Krankengeschichte aus dem Jahre 1658, die von einem Badearzt namens J. Maplet aufgenommen wurde und dem Formenkreis der Myasthenieerkrankungen zugeordnet werden kann.
Erste ausführliche Beschreibungen des neuromuskulären Symptomkomplexes der Myasthenie finden sich dann bei Erb, 1878/79 (25), Oppenheim, 1887 (70), Goldflam, 1893 (36) und Jolly, 1895 (47). In den folgenden Jahren beschäftigten sich zahlreiche Autoren vor allem mit der Pathogenese dieser Erkrankung. So hielt Oppenheim, 1901 (71) die Myasthenie für eine Neuropathie, die möglicherweise auf einer kongenitalen Fehlanlage beruht. Chvostek, 1908 (21) sah in der Hypersekretion der Nebenschilddrüsen eine mögliche Ursache. Giordano und Haymond (35) reihten die Myasthenie 1944 noch in den Formenkreis der Kollagenosen ein. Erst 1960 formulierte Simpson (87) die These einer Autoimmungenese der Myasthenie.

Die Grundzüge der Behandlung von Myastheniekranken stehen seit den vierziger Jahren fest. So führte Walker (93) bereits 1934 die symptomatische Behandlung mit Cholinesterasehemmern ein. Diese Therapie hat sich bis heute weltweit durchgesetzt. Keynes (49, 50) konnte schon 1949 und 1954 über die ersten günstigen Erfahrungen mit der Thymektomie an einem größeren Krankengut berichten. Ihr Stellenwert ist aufgrund der positiven Ergebnisse sowohl in Europa als auch in den amerikanischen Myastheniezentren unumstritten. Anders verlief die Entwicklung der ACTH- und Corticosteroidbehandlung. Eine erste empirische Behandlung zweier Myastheniker mit Hypophysenvorderlappen-Extrakten wurde 1935 von Simon (86) beschrieben. 1944 konnten Torda und Wolff (90) dann eine Besserung der Muskelkraft unter ACTH nachweisen. Nachdem 1938

Desoxycorticosteron als erstes Nebennierenrinden-Hormon synthetisch hergestellt werden konnte, wurde dieses Präparat 1940 erstmals von Moehling (64) mit Erfolg bei der Myastheniebehandlung angewandt.

Diese "immunsuppressive Therapie", sowohl mit ACTH als auch mit Corticosteroiden, wurde aber nur kurzzeitig an wenigen Zentren (63, 90, 91) erfolgreich eingesetzt. Bereits ab 1951 lehnten viele Autoren (39) diese Behandlung wegen der bekannten anfänglichen Verschlechterung der myasthenen Symptomatik ab. Sie geriet dann weitgehend in Vergessenheit bis Mitte der sechziger Jahre erneut über gute Ergebnisse berichtet wurde (73, 78, 79, 80).

Diese Widersprüche bezüglich der Behandlung zwischen den fünfziger und sechziger Jahren sind darauf zurückzuführen, daß man erst später gelernt hat, differenzierter zu dosieren, und daß man durch Einrichten von neurologischen Intensivstationen die Voraussetzung geschaffen hat, die anfängliche Verschlechterung unter ACTH und Corticosteroiden weitgehend risikolos zu beherrschen.

In Würzburg wurden 1972 die ersten Myastheniepatienten auf der neurologischen Intensivstation betreut. Seither hat die Zahl der mit ACTH und Corticosteroiden behandelten Patienten von Jahr zu Jahr zugenommen.
Ziel dieser Arbeit ist es, über die ersten intensivtherapeutischen Erfahrungen bei 21 Myastheniepatienten unter besonderer Berücksichtigung der ACTH- und Corticosteroidbehandlung zu berichten.

2. Übersicht über die bisherigen Therapiemöglichkeiten

2.1. Pathophysiologische Grundlagen

Über die Ursache der Myasthenia gravis bestand lange Zeit Unklarheit. Mittelpunkt der Forschung waren endokrinologische und immunologische Vorgänge, da sich hier die meisten Auffälligkeiten zeigen. Es treten häufig Autoimmunerkrankungen und Störungen endokriner Organe als Begleiterscheinungen auf (42, 74, 88) und in den serologischen Untersuchungen finden sich oft Antikörper gegen bestimmte körpereigene Gewebe. Nach Mertens, 1973 (60) liegt eine Antigengemeinschaft von vier Organen, nämlich Skelettmuskulatur, Herz, Schilddrüse und Thymus vor, die am Krankheitsgeschehen der Myasthenie beteiligt sind.
Auffallend sind auch die morphologischen Veränderungen an der Skelettmuskulatur und vor allem an der Thymusdrüse.

Schimrigk, 1977 (83) hebt drei histologische Besonderheiten der Skelettmuskeln hervor:

1. lymphozytäre Infiltrationen;
2. Muskelfaseratrophien, die nach den bisherigen Kenntnissen als neurogen angesprochen werden müssen;
3. eine abnorme kollaterale und subterminale Sprossung motorischer Axone mit pathologischen Endplatten.

Castleman, 1949 und 1966 (18, 19) unterscheidet drei histopathologische Erscheinungsformen der Thymusdrüse von Myasthenikern:

1. 5 bis 10 % epitheliales, spindelzelliges oder lymphoepitheliales Thymom, wobei das letztere häufiger auftritt;
2. 10 bis 20 % makroskopisch und histologisch normaler Thymusbefund;
3. 80 % Thymushyperplasie: es bilden sich Lymphfollikel mit Keimzentren im Thymusmark mit gleichzeitiger Ver-

mehrung der Plasmazellen, jedoch Verminderung der Hassalschen Körperchen in der Umgebung der Keimzentren.

Auf diese klinischen, serologischen und morphologischen Befunde stützt Simpson, 1960 und 1974 (87, 88) seine Theorie der Autoimmungenese.

Eine endgültige Klärung der Pathogenese der Myasthenie war in der Pathophysiologie der neuromuskulären Übertragung zu suchen. Denn hier liegt eindeutig die für die Muskelschwäche verantwortliche Störung. Nach Ausschluß vieler in Betracht gezogener Möglichkeiten (88) sprechen die Untersuchungsergebnisse heute weitgehend für einen postsynaptischen Block der neuromuskulären Erregungsübertragung. Durch spezifisch gegen das Rezeptorprotein gerichtete Antikörper sind, eventuell unter Mitwirkung von T-Lymphozyten, die Acetylcholinrezeptoren an der postsynaptischen Membran stark vermindert und somit die Erregungsübertragung und -fortleitung weitgehend gestört (61).

2.2. Klinik der Myasthenie

Die Angaben über das Vorkommen der Myasthenie schwanken zwischen 1:20000 (74), 1:40000 (28) und 1:10000 bis 1:50000 (88). Es bestehen keine Unterschiede zwischen den einzelnen Rassen und in Abhängigkeit von sozioökonomischen Gegebenheiten. Familiäre Häufungen lassen sich nicht feststellen (74). Gewisse Regelmäßigkeiten bestehen jedoch in bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung (24, 28, 74, 88). Danach sind Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer. Auch erkranken im Alter von 20 bis 35 Jahren Frauen häufiger als Männer, während diese ab dem 55. Lebensjahr überwiegen.

Als charakteristisch für eine Myasthenie gilt die wechselnde Muskelschwäche, die in ihrem Auftreten und Ausmaß

hauptsächlich von der Belastung der entsprechenden Muskeln, aber auch von der emotionalen Verfassung der Patienten abhängt. Sie bildet sich bei nur leichtem Muskelbefall in Ruhe wieder zurück. Die Kraftlosigkeit ist am Morgen am geringsten und verstärkt sich häufig gegen Nachmittag und Abend. Es gibt aber gelegentlich Ausnahmen bezüglich der Tagesschwankungen, wobei die Schwäche am Morgen am ausgeprägtesten ist. Vor allem zu Beginn der Erkrankung sind die extraokulären Muskeln am häufigsten betroffen. Dann folgt die Muskulatur von Nacken, Schulter- und Bekkengürtel, schließlich die Muskeln des Gesichtsausdruckes, Kauens, Schluckens und Sprechens. An den Extremitäten sind die proximalen Muskeln häufiger betroffen als die distalen, wobei Schwächeerscheinungen in den oberen Extremitäten öfter auftreten als in den unteren. Die Stamm- und Atemmuskulatur wird meist erst bei schweren und generalisierten Verlaufsformen befallen. Die Muskelschwäche ist allgemein seitengleich ausgeprägt.

Die Krankheit beginnt schleichend oder plötzlich. Sie kann lokalisiert oder generalisiert auftreten. Aus einer lokalisierten, meist okulären Form entwickelt sich oftmals erst später eine generalisierte Myasthenie. Eine spontane Heilung erfolgt selten; es kommt aber oft zu jahrelang anhaltenden Remissionen. Unmittelbare Todesursachen, die der Myasthenie zuzuschreiben sind, sind nach Erbslöh, 1974 (26) Ateminsuffizienz wegen extremer Schwäche der Atemmuskulatur oder Ersticken an verschluckten Speiseresten, da der Hustenstoß nicht ausreicht, den Fremdkörper aus den Atemwegen zu entfernen (54). Dank der guten Therapiemöglichkeiten und der vorteilhaften Ausstattung der heutigen Intensivstationen konnte die Letalitätsrate in den letzten Jahren jedoch entscheidend gesenkt werden.

In einer Einteilung der Myasthenie zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes unterscheidet Osserman, 1971 (74) fünf Gruppen.

Gruppe I: Okuläre Myasthenie. Diese zunächst lokalisierte Myasthenie generalisiert bei 80 % der Erkrankten in den ersten zwei Jahren. Bei den restlichen 20 % bleibt sie auf die Augen beschränkt. Diese Patienten haben eine gute Prognose, sind aber durch Cholinesterasehemmer nicht gut zu beeinflussen.

Gruppe IIA: Leicht generalisierte Myasthenie. Hier erfolgt eine allmähliche Ausdehnung der Muskelschwäche, z.B. von den Augen aus, auf die Skelett- und bulbäre Muskulatur; die Atemmuskulatur bleibt ausgespart. Es zeigt sich ein gutes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie und eine geringe Letalität.

Gruppe IIB: Mäßige generalisierte Myasthenie. Auch sie beginnt allmählich, führt aber dann zu schweren Symptomen. Neben einer allgemeinen Muskelschwäche kommt es zu Dysarthrie, Dysphagie und Kauschwierigkeiten. Die Atemmuskulatur bleibt aber auch hier verschont. Das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie ist weniger zufriedenstellend.

Gruppe III: Akute, fulminante Myasthenie. Sie manifestiert sich rasch mit schwerer skelettbezogener und bulbärer Muskelschwäche. Die Atemmuskulatur ist früh mitbetroffen. Die Krankheit bildet sich gewöhnlich innerhalb von sechs Wochen vollständig aus. Der Prozentsatz der Thymompatienten ist in dieser Gruppe am höchsten. Die Patienten sprechen nur schlecht auf Medikamente an. Es kommen häufig myasthene und cholinerge Krisen vor. Die Letalität ist entsprechend hoch.

Gruppe IV: Schwere generalisierte Myasthenie. Sie entwickelt sich innerhalb von zwei Jahren aus einer rein okulären (Gruppe I) oder nur leicht bis mäßig generalisierten (Gruppe IIA und B) Myasthenie und schreitet allmählich oder rasch fort. Das Ansprechen auf Medikamente ist ebenfalls schlecht und die Letalität hoch.

Da die Einteilung nach Osserman sehr schematisch ist, erlaubt sie nur eine gewisse Abgrenzung der einzelnen Manifestationsformen bezüglich Lokalisation und Schwere der Erkrankung. Es ist also lediglich ein Vergleich zwischen dem Zustand vor und nach der Therapie möglich. Um den zeitlichen Ablauf der Krankheit besser beurteilen zu können, führten Mertens und Mitarbeiter 1969 und 1973 (59, 60) eine andere Einteilung ein. Hiernach wird die Minderung der Muskelleistungsfähigkeit regelmäßig nach einem feststehenden Schema in Prozent geschätzt. Dabei werden okuläre, fazio-pharyngeale und generalisierte Muskelschwäche der Patienten beurteilt (Tab. 1). Für den einzelnen Patienten können somit Krankheitsprofile aufgezeichnet werden.

Tabelle 1 Bewertung der verminderten Muskelkraft und Leistungsfähigkeit (nach Mertens und Mitarbeiter, 1969)

	Allgemeine Kriterien	Augen	fazio-pharyngeale	generalisierte Muskelschwäche
100 %	fast vollständige Paralyse	totale Ophthalmoplegia externa Ptose komplett	Schluckunvermögen Sondenernährung unverständliche Sprache keine Kaubewegungen Amimie	fast bewegungsunfähig bettlägerig Respiratorbeatmung
80 %	sehr schwere Lähmung rasche Erschöpfbarkeit	minimale Augenbewegungen Ptose verdeckt die Pupillen	schwere Schluckstörung, Breikost evtl. Sondenernährung schlecht verständl. Sprache Zunge kaum beweglich Unterkiefer hängt meist herunter	nur wenige Schritte auf ebener Erde Treppensteigen unmöglich Kopf mühsam gehalten geringe Armhebung
60 %	mittelschwere Lähmung weitgehende Leistungseinschränkung	Augenbewegungen aus Mittelstellg. nach allen Richtungen durchschnittlich bis zu 30° Sehbehinderung durch Ptosis	häufiges Verschlucken Zunge bis Zahnreihe vorgestreckt verwaschene Sprache schlaffes Gesicht	kleine Spaziergänge Aufrichten aus dem Liegen, Sitzen und aus der Hocke nur mit Armhilfe Treppensteigen: wenige Stufen Armhebung bis zur Horizontalen
40 %	mäßige Muskelschwäche mit stark eingeschränkter Arbeitsfähigkeit	nur einzelne Augenmuskeln stärker paretisch selten Sehbehinderung durch Ptosis	Schlucken fester Speisen strengt an Zunge bis Lippenmitte vorgestreckt leichte Ermüdbarkeit beim Kauakt	Kniebeuge und Stuhlsteigen möglich Armhebung über die Horizontale (Kämmen)
20 %	leichte Muskelschwäche mit mäßig eingeschränkter Arbeitsfähigkeit	Doppelbilder in Endstellung bzw. leichte Parese nur einzelner Augenmuskeln unvollständige Lidhebung	Ermüdbarkeit beim Sprechen und Schlucken angedeutete Facies myopathica	leichte allgemeine Ermüdbarkeit Ausfälle nur einzelner Muskelgruppen Arme kräftig über den Kopf gehoben (Wäscheaufhängen)
0 %	keine Paresen volle Arbeitsfähigkeit			

2.3. Krisen der Myasthenie

Osserman, 1971 (74), Flacke, 1973 (28) und Simpson, 1974 (88) unterscheiden drei Krisenformen, die sich eigentlich in Abhängigkeit voneinander entwickeln. Die echte myasthene Krise äußert sich in verstärktem Auftreten von Schwächeerscheinungen, zunächst in den je nach Krankheitstyp betroffenen Muskeln, dann aber in raschem Übergreifen auf die bulbäre und die Atemmuskulatur. Sie wird ausgelöst, wie meist auch die erste klinische Manifestation, durch körperliche und seelische Belastung, aber auch durch bestimmte Medikamente wie Antibiotika, Barbiturate, Narkotika u.a. (7) oder durch einfaches Fortschreiten der Krankheitserscheinungen. Diese Art der Krise läßt sich oft mit Cholinesterasehemmern kontrollieren. Ist dies jedoch nicht mehr der Fall und erfordert die Krankheit eine ständig steigende Dosierung dieser Medikamente, so spricht man von einer Cholinesterasehemmer-insensitiven Krise. Die allmähliche Dosissteigerung kann schließlich zu einer chronischen, cholinergen Intoxikation führen. Eine cholinerge Krise kann aber auch akut durch kurzzeitige Überdosierung auftreten. Hier kommt es stets zu muskarinischen Nebenwirkungen wie Hypersalivation, Miose, Bradykardie, Magen- und Darmbeschwerden, sowie zu nikotinischen Nebenwirkungen wie Muskelfaszikulationen in wechselndem Ausmaß.

Das Hauptaugenmerk bei jeder Art von Krise gilt der Beseitigung der lebensbedrohenden Ateminsuffizienz durch Intubation, in schweren Fällen auch Tracheotomie bzw. Tracheostomie, und künstliche Beatmung. Vor Einleitung einer medikamentösen Therapie muß in jedem Fall die Ursache der Krise geklärt sein. Die Behandlung einer myasthenen Atemstörung besteht in Dosiserhöhung der Cholinesterasehemmer, die der cholinergen und gegen Cholinesterasehemmer insensitiven Krise im Absetzen der Medikation auf einer Intensivstation.

2.4. Diagnostik

Stimulations-Elektromyographie (Serienreizung). Bereits 1895 konnte Jolly (47) die Erschöpfbarkeit der erkrankten Muskeln durch faradaysche Reizung der zugehörigen motorischen Nerven reproduzieren, wobei die "ermüdeten" Muskeln immer noch vollständig auf lokal angewandten galvanischen Strom ansprachen (24, 87, 88).

Das moderne Elektromyogramm (EMG) zeigt dagegen bei supramaximaler Serienreizung des Nerven mit einer Frequenz von 3/sek. für die Dauer von 1,5 Sekunden den Kraftverlust durch einen Amplitudenabfall (Dekrement) vom 1. bis zum 5. der evozierten Muskelaktionspotentiale (MAP) an. Mit zwei dünnen Nadelreizelektroden werden der Nervus ulnaris am Handgelenk oder der Nervus axillaris supraklavikulär über dem Erbschen Punkt gereizt. Das Summenpotential des Muskels wird dann mit zwei Oberflächenelektroden vom Hypothenar bzw. Adduktor pollicis oder am Deltoideus abgeleitet. Dabei muß die Hand bzw. der Arm gut fixiert sein, um möglichst isometrische Muskelzuckungen zu erhalten und Bewegungsartefakte auszuschalten (41). Ausgedehnte Untersuchungen von Desmedt, 1973 (22) haben gezeigt, daß eine Reizfrequenz von 3 Impulsen pro Sekunde für die Dauer von 1,5 Sekunden die besten Resultate liefert. Der Amplitudenabfall wird in Prozent der Anfangsamplitude angegeben. Als pathologisch gilt ein Abfall des 5. Potentials von über 10 % gegenüber dem 1. Potential. Bei Myasthenikern ist das 1. Potential meist - aber keineswegs immer - normal hoch; zu einem Abfall kann es dann bereits bei der zweiten Reizantwort kommen.

Der Tensilontest. Am häufigsten wird heute der von Osserman, 1952 (72) entwickelte Tensilontest, gelegentlich in Kombination mit der Serienreizung, angewandt. Durch intravenöse Gabe von Tensilon (Edrophoniumchlorid) kann beim Vorliegen einer myasthenen Muskelschwäche eine kurzdauernde Zunahme der Muskelkraft erzielt werden; dies

ist diagnostisch verwertbar. Es werden zunächst 0,2 ml (2 mg) rasch i.v. gegeben. Treten keine unerwünschten Nebenwirkungen wie Speichelfluß, Bronchialsekretion oder Augentränen auf, so werden weitere 0,8 ml in 15 Sekunden injiziert. Die Besserung der Muskelkraft beginnt etwa 30 Sekunden nach der Injektion und klingt innerhalb von 2 bis 5 Minuten, gelegentlich aber auch erst nach 10 bis 15 Minuten, wieder ab. Bei Auftreten der erwähnten cholinergen Symptome werden langsam 0,5 mg Atropin i.v. verabreicht (41).

Der Curaretest. Ergänzend zu den beiden obengenannten Untersuchungsmethoden, auch in Kombination mit der Serienreizung, aber nur bei unklaren Befunden, kann der bereits 1942 von Bennet und Cash (4) angewandte Curaretest eingesetzt werden. Das Wirkungsprinzip beruht auf der abnormen Empfindlichkeit des myasthenen Muskels gegenüber der nicht depolarisierenden Muskelrelaxation durch Curare. Schon nach wenigen Einheiten kann es zu einer hochgradigen Verstärkung der myasthenen Muskelschwäche bis zur Atemlähmung kommen. Als Antidot dient Prostigmin.
Je nach Durchführung wird zwischen einem systemischen bzw. generalisierten und einem lokalen Test unterschieden.

Der generalisierte Curaretest: 1 ml Methyl-Curarin-HAF (= 1 mg d-Tubocurarin = 20 E) wird mit physiologischer Kochsalzlösung auf insgesamt 20 ml verdünnt; 1 ml enthält dann 1 E Curare. Nach intravenöser Injektion von 1 E wird 1 Minute gewartet. Tritt bei kurzer Muskeltestung (Kopf anheben, Zunge zeigen, Zahlen aufsagen usw.) keine Schwäche auf, so wird erneut 1 E und danach jede weitere Minute 1 E injiziert. Eine eindeutige myasthene Reaktion erfolgt in etwa 60 % nach Injektion von bis zu 5 E, in 85 % nach Injektion bis zu 10 E. Kommt es nach 5 E noch nicht zu Schwächeerscheinungen, so kann jede weitere Minute 2 E gespritzt werden. Zeigt sich auch nach 20 E noch keine Reaktion, so liegt sicher keine Myasthenie vor (außer es

handelt sich um eine komplette Remission). Gesunde zeigen erst ab 50 bis 60 E Symptome. Sobald stärkere Lähmungen auftreten, wird der Test mit 1,0 mg Prostigmin und 0,5 mg Atropin i.v. beendet.

Der lokale Curaretest: Ein Arm wird suprasystolisch mit einer Blutdruckmanschette gestaut. Dann werden 2,5 bis 5 E Methyl-Curarin-HAF i.v. in den gestauten Arm injiziert, die sich retrograd durch Diffusion in der Hand verteilen sollen. Nach 5 Minuten wird der Stau geöffnet und die Stimulations-Elektromyographie am Nervus ulnaris durchgeführt.

Beide Testverfahren sollen wegen des erhöhten Sicherheitsrisikos nur in einer Klinik von einem erfahrenen Arzt durchgeführt werden (41).

Weitere Diagnosemöglichkeiten. Als pharmakologische Provokationsteste führt Simpson, 1974 (88) noch die Empfindlichkeit des myasthenen Muskels gegenüber Chinidin (40) und die ungewöhnliche Resistenz gegen Dekamethonium (20) an. Engel, 1974 (24) weist auf die durch Lactat induzierbare Schwäche als diagnostisches Kriterium hin.

2.5. Therapie

2.5.1. Symptomatische Therapie mit Cholinesterasehemmern

Seit Walker 1934 (93) die günstige Wirkung von Cholinesterasehemmern auf den "ermüdeten" myasthenen Muskel entdeckt hat, gelten diese bis heute als Mittel der Wahl zur symptomatischen Behandlung des Defektes der neuromuskulären Übertragung.

Die Impulsübertragung von den motorischen Nervenendigungen über den Synapsenspalt hinweg zur motorischen Endplatte erfolgt mittels der Überträgersubstanz Acetylcholin (ACH). Dieses wird in den cholinergen Neuronen durch das Enzym Cholinacetylase aus Cholin und Acetyl-Coenzym-A synthetisiert und in Vesikeln gespeichert. Beim Eintreffen eines Aktionspotentials in den Nervenendigungen wird ACH aus den Vesikeln in Quantenform freigegeben. An der postsynaptischen Membran reagiert es mit spezifischen cholinergen Rezeptoren und bewirkt so eine Änderung der Membranpermeabilität für die Kationen Natrium, Kalium und Calzium. Dies führt zu einer Depolarisation, die nach Überschreiten eines Schwellenwertes ein Aktionspotential und damit eine Erregung auslöst. Bei der Inaktivierung von ACH durch Cholinesterasen entstehen zwei Spaltprodukte: Cholin, das zu einem großen Teil wieder in das Neuron aufgenommen wird zur Resynthese von ACH, und Essigsäure, die auf dem Blutwege abtransportiert wird (29).

Cholinesterasehemmer bewirken bei Myastheniepatienten durch die kompetitive Hemmung der Cholinesterase eine Erhaltung der wirksamen Überträgersubstanz und durch die damit erzielte längere Einwirkzeit auf die Rezeptoren eine verbesserte Erregungsübertragung (28).

Zurzeit finden bei der Myasthenie vier Präparate Verwendung, deren Äquivalenzdosen in Tabelle 2 aufgeführt sind. Tensilon (Edrophoniumchlorid) hat eine so kurze Wirkungs-

zeit, daß es nur einen diagnostischen, jedoch keinen therapeutischen Wert besitzt.
Prostigmin (Neostigminbromid) zeigt einen raschen Wirkungseintritt und eine Wirkungsdauer von 2 bis 6 Stunden. Während der rasche Wirkungsbeginn von den Patienten als sehr angenehm empfunden wird, bereitet der ebenso rasche Wirkungsabfall etwas Schwierigkeiten bei der Dosierung, da die Patienten individuell verschieden reagieren und folglich ein genauer Zeitpunkt für die nächste erforderliche Gabe nie exakt festgelegt werden kann.
Mytelase (Ambenoniumchlorid) hat eine geringfügig längere Wirkungszeit und löst auch in geringerem Maße muskarinische Nebenwirkungen im Magen- und Darmtrakt aus. Dafür treten die Nebenwirkungen im ZNS stärker hervor. Außerdem neigt es zur Kumulation und verdeckt so eine sich anbahnende cholinerge Krise.
Als geeignetster Cholinesterasehemmer bietet sich Mestinon (Pyridostigminbromid) an. Es hat eine Wirkungsdauer von 3 bis 8 Stunden und Wirkungseintritt und -abfall verlaufen kontinuierlich. Von Vorteil ist weiterhin, daß Mestinon auch als Retard-Präparat hergestellt werden kann (Pyridostigminbromid retard: 180 mg; nicht im Handel). Die so erreichte lang anhaltende Wirkung erlaubt eine einfache Dosierung und hilft vor allem die lange Nachtzeit zu überbrücken, ohne daß bei den Patienten am Morgen verstärkt myasthene Erscheinungen auftreten. Wie bei allen Cholinesterasehemmern ist jedoch zu berücksichtigen, daß jeder Patient anders auf das Medikament reagiert und abgesehen von tageszeitlichen Schwankungen bei einem Patienten auch ein abweichendes Verhalten in Abhängigkeit von der körperlichen und seelischen Verfassung auftreten kann. Es läßt sich somit kein einheitliches Therapieschema aufstellen, sondern die Bedarfsdosis muß im therapeutischen Versuch für jeden Patienten einzeln festgelegt werden. Die Dosis zu Beginn der Einstellung liegt gewöhnlich zwischen 300 bis 500 mg

Mestinon retard, das sind 3 bis 5 mal eine halbe Tablette täglich. Es zeigt sich jedoch, daß im Laufe der Behandlung eine allmähliche Dosiserhöhung erforderlich ist, wenn nicht gleichzeitig andere therapeutische Maßnahmen ergriffen werden.

Tabelle 2 Äquivalenzdosen der Cholinesterasehemmer (nach Flacke, 1973)

Präparat	oral	i.v.	i.m.
Neostigmin (Prostigmin)	15 mg	0,5 mg	1-1,5 mg
Pyridostigmin (Mestinon)	60 mg	2,0 mg	2,0 mg
Pyridostigmin Sirup	60 mg / 5 ml		
Pyridostigmin (Timespan)	180 mg		
Pyridostigmin-Chlorid	50 mg		
Ambenonium (Mytelase)	5 - 7,5 mg		

2.5.2. Immunsuppressive Therapie

2.5.2.1 ACTH und Corticosteroide

Die für die Behandlung der Myasthenie wichtigen Corticosteroide sind die natürlichen Verbindungen Cortisol, Cortison, Corticosteron und die synthetischen Verbindungen Prednison, Prednisolon, 6-alpha-Methylprednisolon, Dexamethasan, Triamcinolon und Fluorocortolon. Während die meisten synthetischen Verbindungen Derivate der Glukocorticosteroide Cortisol und Cortison sind, leitet sich das Fluorocortolon von Corticosteron, einem Glukocorticosteroid mit Mineralocorticosteroidwirkung ab.
Die gebräuchlichsten Präparate sind Cortison-Ciba (Cortison), Hydrocortison-Hoechst (Cortisol), Decortin und Hostacortin (Prednison), Decortin-H und Hostacortin-H (Prednisolon) und Ultralan (Fluorocortolon). Von ACTH sind Acetopran, Acortan, ACTH-Schering und das synthetische Präparat Synacthen im Handel.

Allgemeiner Wirkungsmechanismus. Der physiologische Wirkungsbereich der Corticosteroide liegt im Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel, sowie im Wasser- und Elektrolythaushalt.
Die pharmakodynamische Therapie stützt sich dagegen überwiegend auf die Glukocorticoidwirkung an mesenchymalen Zellen und Geweben; dies sind eine antiphlogistische, antiexudative, antiallergische, antiproliferative, antitoxische, antipyretische und analgetische Wirkung. Eine Wirkung auf die Psyche äußert sich erst bei hohen Dosen in Euphorien, manchmal auch Psychosen; der euphorisierende Einfluß kann auch über das ZNS zu einer gewissen Schmerzlinderung beitragen.
Die Wirkungen von ACTH sind überwiegend die gleichen und werden nach allgemeiner Übereinstimmung über die Stimulation der Nebennierenrinde und ihrer Corticosteroidhormone erzielt.

Indikation und Medikation. Die sehr vielfältigen Indikationen für eine ACTH- oder Corticosteroidtherapie ergeben sich aus den verschiedenen angeführten Wirkungen. Neben der Substitutions- und der Hemmtherapie mit direktem Angriffspunkt an dem Regelkreis Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere umfaßt die pharmakodynamische Therapie alle Organ- und Systembereiche des Körpers.
Bei grundsätzlich gleichem Wirkungsmechanismus hängt die Auswahl des Präparates von der Grundkrankheit und der gewünschten überwiegenden Einzelwirkung ab.
Auch die Darreichungsform, ob cutan, oral, intramuskulär oder intravenös, sowie die Dosierung, ob als Stoß- oder Langzeittherapie, an- und absteigend oder gleichbleibend, täglich oder alternierend, richten sich nach der jeweiligen Erkrankung. Es muß dabei jedoch stets das individuelle Ansprechen jedes einzelnen Patienten berücksichtigt und sorgfältig zwischen therapeutisch erwünschtem Effekt und unerwünschten Nebenwirkungen abgewogen werden.

Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen, Therapieschäden und Kontraindikationen beruhen auf den eigentlich physiologischen Wirkungen der Corticosteroide, die sich jedoch durch unphysiologische Verabreichung hinsichtlich der Menge, Form, Zeit und Dauer als schädlich erweisen können.
Diese unerwünschten Wirkungen können sein:
Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Eiweißhaushaltes, Wachstumsstörungen, diabetogene Wirkungen, Cushing-Syndrom, Komplikationen im mesenchymalen Zell- und Gewebestoffwechsel, Osteoporose, Magen- und Darmulzera, thrombotische und embolische Komplikationen, Augenschäden, teratogene Wirkungen und Psychosen (3, 29, 82).

Wirkungsmechanismus bei der Myasthenie. Der eigentliche Wirkungsmechanismus des ACTH und der Corticosteroide bei der Behandlung der Myasthenie ist noch nicht eindeutig geklärt. Sicherlich handelt es sich nicht um eine Substitutions- oder Hemmtherapie, denn offensichtlich kommt der Hypophysenvorderlappen- und Nebennierenrindenfunktion keine primär pathogenetische Bedeutung zu, wenn auch bezüglich des Metabolismus dieser Hormone und der Histologie des Drüsengewebes von Kane, 1955 (48), Klein, 1966 (53), Rowland, 1966 (81) und Cape, 1972 (15) gewisse Veränderungen im Zusammenhang mit der Myasthenie und einer ACTH-Behandlung beobachtet wurden. Genkins, 1971 (32) fand jedoch eine völlig intakte Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde-Achse.
Entsprechend der von Simpson 1960 (87) postulierten Autoimmungenese der Myasthenie steht sicher die immunsuppressive Wirkung von ACTH und Corticosteroiden im Vordergrund der Therapie.
Mertens, 1973 (60) sieht in den Corticosteroiden das Basistherapeutikum fast aller Immunerkrankungen, da sie aufgrund ihrer vielfältigen Wirkungen am wenigsten pha-

senspezifisch wirken und in fünf der sechs Phasen der Immunantwort des Organismus eingreifen. In der ersten Phase hemmen die Glukocorticosteroide die Beweglichkeit der Granulozyten und Monozyten und verschlechtern ihre Phagozytoseleistung. In der zweiten Phase hemmen sie die Lymphozytentransformation durch Antigen zu großen Immunoblasten. Auf die dritte Phase haben sie keinen Einfluß. In der vierten Phase hemmen die Glukocorticosteroide die cytotoxische Lymphozytenwirkung. In der fünften Phase beeinflussen sie die Antigen-Antikörper-Reaktion und in der sechsten Phase mildern sie die zelluläre und humorale Immunreaktion des Organismus durch ihren entzündungshemmenden Effekt. Diese immunsuppressive Wirkung wird von vielen Autoren aufgrund ihrer klinischen Erfahrungen bestätigt (8, 11, 15, 28, 68, 73, 75, 78).
Außer dieser immunsuppressiven Komponente steht auch eine direkte neuromuskuläre Wirkung zur Diskussion. Anlaß zu dieser Annahme war die von den meisten Autoren beobachtete anfängliche Verschlechterungsphase unter ACTH und Corticosteroiden.
Erste gezielte Untersuchungen der Beziehungen zwischen dem nervalen und dem endokrinen System wurden schon 1952 von Grob und Mitarbeitern (39) durchgeführt. Insgesamt bestehen aber bei den einzelnen Autoren hinsichtlich einer direkten neuromuskulären Wirkungskomponente noch widersprüchliche Ansichten, die erst einer endgültigen Klärung bedürfen.
Viele Autoren glauben, daß der therapeutische Effekt auf einem Zusammenwirken der immunsuppressiven und der direkt neuromuskulären Komponenten beruht (8, 15, 16, 69, 84, 96).
Als rein biochemische Mechanismen werden diskutiert: sowohl eine verstärkte ACH-Freisetzung als auch eine prae- oder postsynaptisch bedingte Abnahme der Acetylcholin-Quantengröße; und als intrazelluläre Wirkung eine Beeinflussung der Membraneigenschaften über sogenannte sekun-

däre Messenger wie zum Beispiel Ca-Ionen und cyclisches Adenosin-Monophosphat (8, 37, 38); schließlich könnte auch ACTH die Hydrolyse von Acetylcholin durch eine Aktivitätssteigerung der plasmatischen und erythrozytären Cholinesterase beschleunigen (37, 38).
Neben den bereits erwähnten Nebenwirkungen, Therapieschäden und Kontraindikationen ist nach Strother, 1975 (89) besonders auf die durch Corticosteroide induzierte mediastinale Erweiterung mit vorgetäuschter lymphatischer fokaler Lymphadenopathie zu achten. Sie beruht auf einer durch sehr hohe endogene oder exogene Corticosteroidmengen induzierten Fettablagerung im Mediastinum und kann bei allen mit Corticosteroiden behandelten Erkrankungen auftreten. Im Zusammenhang mit der Myasthenie ist sie vor allem bezüglich einer Fehldiagnose Thymom auf dem Röntgenbild zu berücksichtigen.

2.5.2.2. Cytostatika

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt über die ACTH- und Corticosteroidtherapie ausgeführt wurde, ist der Hauptangriffspunkt der immunsuppressiven Therapie nicht die humorale, sondern die zelluläre, von den immunkompetenten Lymphozyten getragene Immunität. In diesem Sinne wirken auch die unspezifischen Cytostatika über eine Hemmung der Proliferation und Transformation immunkompetenter Lymphozytenpopulationen (60).
Vor allem Mertens, 1973 und 1977 (60, 62) fordert aufgrund seiner langjährigen Erfahrungen und Erfolge diese medikamentöse Immunsuppression als Therapie der Myasthenie. Die früher angewandten Medikamente Puri-Nethol (Mercaptopurin), Sanamycin (Actinomycin C) und Methotrexat (Aminopterin) hat er ganz zugunsten von Imurek (Azathioprin) abgesetzt, da hiermit die besseren Ergebnisse bei geringeren Nebenwirkungen zu erzielen sind. Die unerwünschten Wirkungen sind Leukopenie, Thrombocytopenie, gastrointestinale Beschwerden, Verminderung

der B_1- und B_{12}-Resorption, Erhöhung der Leberenzyme und gesteigerte Infektanfälligkeit. Ein erhöhtes Krebsrisiko wird diskutiert, wurde aber bis jetzt nicht bewiesen. Da eventuell auch die Möglichkeit einer mutagenen und teratogenen Schädigung besteht, ist eine Schwangerschaft in jedem Falle eine Kontraindikation der Cytostatika-Behandlung.
Mertens (62) verabreicht Imurek in einer Dosierung von 150 bis 200 mg (3 bis 4 mal 50 mg), das sind 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht täglich oral über lange Zeit. Nach Reduktion der Dosis unter 100 mg oder bei völligem Absetzen des Medikamentes, wenn man den therapeutischen Effekt für ausreichend hält, treten sehr oft nach einem halben bis einem Jahr Rezidive auf; auf eine erneute Therapie wird jedoch sehr rasch angesprochen. Im übrigen tritt eine Besserung meist langsam nach einem viertel bis einem halben Jahr ein und nimmt im Laufe der Jahre zu. Wenn während der Behandlung die Leukozytenzahl im Blut unter 3000/ml abfällt, ist die Dosis sofort um 50 mg zu reduzieren, und bei einem Abfall unter 2000/ml muß die Behandlung kurz unterbrochen werden, bis die Leukozytenwerte wieder angestiegen sind. Zur frühzeitigen Erkennung der Leukopenie sind zunächst alle ein bis zwei, später alle vier Wochen Blutkontrollen erforderlich. Blut- und Urinuntersuchungen eignen sich auch gut zur Kontrolle der anderen aufgeführten Nebenwirkungen und zur Überwachung einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme, die entscheidend für den Erfolg der Therapie ist.

Die Beurteilung des Therapieerfolges wird aufgrund der Muskelkraft und Leistungsfähigkeit durchgeführt. Durchschnittlich kommt es zu einer Besserung um 20 % im Verlauf eines Jahres. Außer dieser eindrucksvollen Besserung sprechen auch noch weitere Kriterien, wie die Reduktion der Mestinon-Dosis und die größere Überlebensrate, für die vorteilhafte Wirkung von Imurek (43).

2.5.2.3 Thymektomie

Bereits 1901 glaubten Laquer und Weigert (94) pathogenetische Zusammenhänge zwischen der Myasthenie und den häufig gleichzeitig auftretenden Thymusveränderungen sehen zu können.

Heute gilt als sicher, daß der Thymus an der Pathogenese der Myasthenie wesentlich beteiligt ist. Hierfür spricht, daß er bei den meisten Myasthenikern verändert ist und daß eine rechtzeitige operative Entfernung den Krankheitsverlauf günstig beeinflußt. Blalock (9) begann bereits 1939 die Thymektomie mit Einschränkungen als funktionell chirurgische Kausaltherapie einzusetzen. Auch heute wird die Indikation zur Thymemktomie noch sehr unterschiedlich gestellt. Ganz sicher ist sie jedoch bei drei Patientengruppen gegeben:

a) bei allen neu auftretenden, weitgehend generalisierten Erkrankungen junger Patienten;
b) bei allen Erscheinungsformen, die auf eine Therapie mit Cholinesterasehemmern nur noch ungenügend ansprechen;
c) bei allen Patienten mit nachgewiesener Thymushyperplasie oder einem Thymom (allein schon wegen der Gefahr einer malignen Entartung).

In Würzburg wird die Thymektomie bevorzugt bei jungen Patienten mit kurzer Anamnese, möglichst unter zwei Jahren, durchgeführt. Aber auch bei länger laufender Anamnese entscheidet man sich, wenn schwere Symptome vorliegen, für die Operation. Ältere Patienten (über 50 Jahre) werden jedoch nur ausnahmsweise operiert. Eine dieser Ausnahmen ist der röntgenologische Verdacht eines Thymoms. In einigen anderen deutschen Zentren wird nur bei röntgenologisch geäußertem Verdacht auf Thymom operiert (44). In den letzten Jahren wurde jedoch vor allem in Amerika die Indikation zur Operation wesentlich erweitert. In einigen Zentren wird dort die Thymektomie bei fast allen

Myasthenikern unabhängig von Lokalisation (auch bei okulärer Myasthenie), Schwere und Dauer der Erkrankung sowie vom Alter und Geschlecht der Patienten durchgeführt (33). Das Hauptargument dafür ist, daß die Operationsmortalität durch die postoperative Betreuung auf modern ausgerüsteten Intensivstationen stark gesenkt werden konnte. Sie wird jetzt auf unter 1 bis 3 % geschätzt (97).

2.5.2.4 Bestrahlungstherapie

Auch die Bestrahlung der Thymusregion wird als immunsuppressive Maßnahme eingesetzt, da das lymphatische Gewebe sowie die Thymusdrüse als vermutlicher Regenerationsort des lymphatischen Gewebes besonders strahlenempfindlich sind, während die epitheloiden Zellen nur geringfügig beeinflußt werden. So fordert Osserman, 1971 (74) eine Bestrahlung des vorderen Mediastinums zur Behandlung der Myasthenie unabhängig davon, ob ein Thymom vorhanden ist oder nicht. Die erforderliche Dosis beträgt 600 bis 2000 R, wenn keine Anzeichen für ein Thymom vorliegen, und 2000 bis 6000 R bei nachgewiesenem Thymom, in maximalen Tagesdosen bis zu 200 R. Der Erfolg dieser Therapie ist umstritten. Simpson, 1974 (88) will deshalb ihre Anwendung auf Ausnahmefälle beschränkt wissen, bei denen eine Thymektomie oder eine medikamentöse Therapie kontraindiziert ist. Sowohl Osserman als auch Simpson weisen aber auf eine mögliche strahleninduzierte Verschlechterung gerade bei diesen Patienten hin. Keynes, 1954 (50) spricht von Vorteilen einer praeoperativen Radiotherapie und Perlo, 1966 (77) glaubt an einen positiven Effekt der postoperativen Bestrahlung.

2.5.2.5 Ductus-thoracicus-Drainage und Antilymphozytenglobulin (ALG)

Die von Brendel, 1972 (10) geforderte "maximale Immunsuppression" bei gewissen neurologischen Erkrankungen mit autoimmunologischer Grundlage umfaßt die Ductus-

thoracicus-Drainage und/oder eine Antilymphozytenglobulin-Therapie mit anschließender chemischer Immunsuppression mit Corticosteroiden und/oder Cytostatika.
Durch die Drainage des Ductus thoracicus wird eine weitgehende Entfernung der immunologisch kompetenten Lymphozyten aus der Ductuslymphe erreicht. Auch im peripheren Blut tritt eine starke Lymphopenie auf, ebenso eine Verringerung der Immunglobuline (vor allem IgG) im Serum. Es werden folglich die zellulären und die humoralen Immunreaktionen gehemmt. Das Risiko dieser Therapie liegt in den septischen Komplikationen infolge der geschwächten Abwehr (30). Es liegen bis heute noch wenige, aber überwiegend positive Therapieergebnisse vor (5, 6).
Über die Wirkungsweise des Antilymphozytenglobulin, das aus mit menschlichen Lymphozyten immunisierten Tierseren gewonnen wird, gibt es mehrere Theorien. Der gemeinsame Wirkungsmechanismus ist jedoch auch hier eine weitgehende Unterdrückung der zellulären Immunreaktion, während die humorale Immunabwehr nur wenig beeinflußt wird. Eine Gefahr dieser Therapie ist eine mögliche Sensibilisierung gegen das Fremdeiweiß (30). Auch mit dieser Behandlung gibt es noch keine umfassenden, jedoch bereits günstige Erfahrungen (57).
Frick , 1976 (30) beurteilt die Ductus-thoracicus-Drainage als die erfolgreichste Methode der sogenannten maximalen Immunsuppression bei der Myasthenie, während ihm das ALG von geringerem therapeutischem Nutzen scheint. Das Ziel dieser Therapie, Durchbrechung der Autoimmunisierung und Entfernung der immunkompetenten Zellen, wird sicher nicht erreicht. Eine gewisse "Umstimmung" des Immunsystems ist jedoch an den verminderten pathologischen Immunreaktionen erkennbar. Unterstützt man diesen positiven Effekt durch eine nachfolgende chemische Immunsuppression mit Corticosteroiden und/oder Cytostatika, so hat diese Therapiemöglichkeit der Myasthenie eventuell bei schwerem, scheinbar aussichtslosem Krankheitsverlauf eine gewisse Berechtigung.

2.6. Probleme der Intensivtherapie

Im Mittelpunkt jeder Myastheniebehandlung auf einer Intensivstation steht die Überwachung der Atemfunktion. Die benötigten Instrumente und Apparate zur sofortigen Intubation und künstlichen Beatmung sollen stets in greifbarer Nähe sein. Kriterien zur Kontrolle einer ausreichenden Atemfunktion oder, wenn der Patient bereits künstlich beatmet wird, einer ausreichenden Ventilation sind Vitalkapazität, Atemfrequenz, Atemvolumen, Strömungsvolumen und die Blutgaswerte (13, 24, 54, 74). Eine Tracheotomie, die früher oft prophylaktisch durchgeführt wurde, sollte nur im Bedarfsfall gemacht werden (13, 31). Ist ein Patient tracheotomiert oder intubiert, erfordert dies eine sorgfältige Trachealtoilette. Dabei ist bei einem erforderlichen Wechsel der Kanüle oder des Tubus sowie beim Absaugen der Atemwege auf bestmögliche Sterilität zu achten. Regelmäßiger Lagewechsel und leichte Rückenmassage unterstützen eine ausreichende Belüftung der Lunge (13, 24, 54, 74).

Muß wegen Schluckstörungen eine Magensonde gelegt werden, so ist auf die richtige Lage zu achten. Wichtig ist weiterhin, daß dem Patienten in günstigen Zeitabständen vollwertige Nahrung zugeführt wird (24).

Bei einer medikamentösen Basistherapie sind vor allem mögliche Nebenwirkungen und gute Verträglichkeit zu berücksichtigen. Deswegen gehen die Bestrebungen dahin, die Cholinesterasehemmer minimal zu dosieren, um die unvermeidbare Hypersalivation möglichst gering zu halten und den in seiner Atmung und beim Schlucken und Sprechen beeinträchtigten Patienten nicht zusätzlich zu belasten (31, 74). Wenn Corticosteroide oder ACTH verabreicht werden, ist bereits eine prophylaktische Gabe von Antacida angezeigt (74). Müssen bei intubierten Patienten wegen einer Infektion der Atemwege Antibiotika verabreicht werden, so ist eine sorgfältige Auswahl zu treffen. Auf

Breitspektrumantibiotika sollte allgemein wegen der Gefahr einer Resistenzentwicklung verzichtet werden. Eindeutig kontraindizierte Antibiotika sind Streptomycin, Neomycin, Viomycin, Kanamycin, Colistin, Polymycin A und B, Tetracycline und Sulfonamide, da sie nachteilig auf die neuromuskuläre Übertragung einwirken (7, 55).
Zusätzliche Medikamente wie Sedativa, Herz- und Kreislaufmittel, Kalium-Substitutionspräparate und Infusionen zum Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes müssen nach individuellem Bedarf eingesetzt werden (24, 31).
Bei der Myasthenie kontraindizierte Medikamente mit Wirkung auf die neuromuskuläre Übertragung sind Chinin, Chinidin, Curare, Procainamid, Inhalations-Anaesthetika, Barbiturate, Tranquilizer, Ganglienblocker, Diuretika und die bereits obenerwähnten Antibiotika (7, 74).
Wegen der oft langen Liegezeit ist bei Myasthenikern sehr früh mit einer Bewegungstherapie zu beginnen. Ebenso soll eine Art von Beschäftigungstherapie in den Behandlungsplan mit einbezogen werden (24).
Eine besondere Bedeutung kommt auch der psychischen Führung von Myasthenikern auf einer Intensivstation zu, da diese Kranken sich nur schwer mit ihrer Hilflosigkeit abfinden können. Sie fühlen sich isoliert und stets von Atemkrisen bedroht. Dies vermittelt ihnen das Gefühl einer völligen Abhängigkeit von Ärzten, Pflegepersonal und technischen Apparaturen, was zu einer schweren psychischen Belastung führen kann (24, 56).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methode

Es wurden 21 Krankengeschichten von Myastheniepatienten ausgewertet, die zwischen 1972 und 1976 auf der Intensivstation der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg behandelt worden sind. Angaben über Patienten, die bereits in einer auswärtigen Klinik betreut worden waren, stützen sich zusätzlich auf die Berichte des dortigen behandelnden Arztes. Dies war bei 17 Patienten der Fall. Nur 4 Patienten wurden vorher lediglich ambulant vom Hausarzt betreut.

Bei der Auswertung der Krankengeschichten fanden folgende Gesichtspunkte Berücksichtigung:

1. Krankheitsdauer und Anlaß für die Aufnahme auf die Intensivstation;
2. Dauer und Art der intensivtherapeutischen Behandlung unter besonderer Berücksichtigung der ACTH- und Corticosteroidtherapie;
3. Krankheitsverlauf während der Behandlung und Ansprechen auf die Therapie.

Die Beurteilung des Krankheitszustandes unmittelbar vor der Aufnahme auf die Intensivstation erfolgte nach der Einteilung von Osserman. Zu einer besseren Einschätzung des Krankheitsverlaufes während und nach der Therapie wurde jedoch zusätzlich das Schema der verminderten Muskelkraft und Leistungsfähigkeit von Mertens herangezogen.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Anzahl der Behandlungen und Einzugsgebiet

Bei den im Zeitraum von Juli 1972 bis August 1976 in der Neurologischen Universitätsklinik in Würzburg betreuten

Myastheniepatienten wurden 27 Behandlungen bei 21 Patienten auf der Intensivstation durchgeführt, wobei eine steigende Frequenz zu beobachten ist.

Jahr	1972	1973	1974	1975	1976
Behandlungen	2	4	4	12	5

6 Patienten kamen aus einem Umkreis von 100 km, einschließlich Unterfranken, 3 Patienten aus einem Umkreis von 100 bis 200 km und 12 Patienten hatten einen über 200 km entfernten Wohnsitz, davon waren 3 Patienten aus Griechenland und 1 Patient aus Österreich.

3.2.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der 21 Patienten, 11 Frauen und 10 Männer, lag beim Auftreten der ersten Symptome zwischen 18 und 75 Jahren. Eine tabellarische Alters- und Geschlechtsverteilung stellt sich wie folgt dar:

Alter (Jahre)	-30	31-60	>60
Frauen	6	4	1
Männer	2	6	2

Die erste eindeutige Diagnose wurde bei den einzelnen Patienten zwischen zwei Wochen und zehn Jahren nach Beginn der Erkrankung gestellt:

Diagnosestellung nach Krankheitsbeginn in Jahren	<1/4	1/4-1	1-2	3-4	5-10
Anzahl Patienten	11	7	1	1	1

Bis zur Aufnahme auf die Intensivstation vergingen dann nochmals zwischen zwei Wochen und zehn Jahren. Bemerkenswert an der folgenden Übersicht ist, daß die Aufnahme von 8 Patienten bereits in den ersten drei Monaten nach der Diagnose erfolgte:

Zeitraum in Jahren	<1/4	1/4-1	1-2	3-4	5-10
Anzahl Patienten	8	3	3	4	3

Die Alters- und Geschlechtsverteilung sah zu diesem Zeitpunkt folgendermaßen aus:

Alter (Jahre)	-30	31-60	>60
Frauen	4	6	1
Männer	2	6	2

Der jüngste Patient, der auf die Intensivstation aufgenommen wurde, war 18 Jahre und der älteste 79 Jahre alt.

Insgesamt betrug der Zeitraum zwischen dem ersten Symptom und der Einweisung auf die Intensivstation sechs Wochen bis zehn Jahre:

Zeitraum in Jahren	<1/4	1/4-1	1-2	3-4	5-10
Anzahl Patienten	3	7	2	3	6

3.2.3. Klinische Symptomatik

Die Diagnose Myasthenie war bei allen 21 Patienten durch die elektromyographische Untersuchung mit Serienstimulation (3/sek.) gesichert. Zusätzlich war vierzehnmal der Tensilontest, einmal der generalisierte Curaretest und viermal der Tensilontest und der Curaretest durchgeführt worden. Die Symptomatik setzte bei den meisten Patienten zunächst rein okulär ein. Bei der Aufnahme auf die Intensivstation hatten dann aber 3 Patienten eine leicht generalisierte Myasthenie (Gruppe IIA nach Osserman), 12 Patienten eine mäßig generalisierte Myasthenie (Gruppe IIB) und 6 Patienten eine akute fulminante Myasthenie (Gruppe III). Nach dem Schema von Mertens hatten 4 Patienten eine Muskelleistungsminderung von 80 %, 16 von 60 % und 1 Patient von 40 %.

3.2.4. Indikation und Aufnahme zur Intensivtherapie

Aus den Krankengeschichten ist ersichtlich, daß 2 der 21 Patienten je zweimal und weitere 2 je dreimal in der Zeit von Juli 1972 bis August 1976 auf der Intensivstation betreut wurden.

Für die insgesamt 27 Behandlungen lagen sehr unterschiedliche Gründe vor:

- 3 Patienten wurden nach der Einweisung nur für die erste Nacht überwacht;
- 3 Patienten mußten nach einer Thymektomie wegen einer Verschlechterung der Symptome aufgenommen werden;
- 6 Patienten wurden in einer schweren Krise eingeliefert;
- 15 Patienten verlegte man zur ACTH- oder Corticosteroidtherapie.

Bei den vier mehrfach intensivtherapeutisch behandelten Patienten waren folgende Situationen für die Aufnahme entscheidend:

Patient 1: a) Krise nach Thymektomie
b) Kontrollbeobachtung für eine Nacht
Patient 2: a) Krise nach Thymektomie
b) Indikation zur ACTH-Therapie
Patient 3: a) akute Krise
b) akute Krise
c) Indikation zur Prednisontherapie
Patient 4: a) Indikation zur ACTH-Therapie
b) Indikation zur ACTH-Therapie
c) akute Krise

Zu erwähnen bleibt noch, daß 2 der 21 Patienten bereits vor 1972 je zweimal auf einer Intensivstation behandelt werden mußten.

Auch die Auf- bzw. Übernahme gestaltete sich sehr unterschiedlich:

- 3 Patienten wurden aus einer auswärtigen Allgemeinstation direkt auf die Intensivstation aufgenommen.

- 1 Patient lag zuvor nach Strumektomie und Therapiebeginn mit ACTH sieben Tage auf der Intensivstation einer auswärtigen Klinik.
- 1 Patient befand sich bereits 81 Tage auf einer auswärtigen Intensivstation. Ein Monat vor der Verlegung nach Würzburg war eine Thymektomie durchgeführt und eine Prednison-Behandlung eingeleitet worden.
- 3 Patienten wurden im Verlauf der Intensivbehandlung zwischenzeitlich für 4, 7 bzw. 26 Tage auf der Allgemeinstation betreut.
- 1 Patient wurde nach intensivtherapeutischer Behandlung 25 Tage auf der Allgemeinstation betreut. Nach der anschließenden Thymektomie war eine erneute Aufnahme auf die Intensivstation erforderlich.
- 1 Patient konnte nach der Intensivbehandlung nach Hause entlassen werden. Nach der dann erfolgten Thymektomie mußte er jedoch wieder auf die Intensivstation aufgenommen werden.

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug eine Nacht bis 74 Tage. Sie schlüsselt sich bei den einzelnen Patienten wie folgt auf:

Aufenthaltsdauer in Tagen	1	2-7	8-14	15-21	22-28	>28
Anzahl Patienten	3	3	4	8	3	6

Bei den Patienten mit einer Behandlungsdauer von über 28 Tagen handelte es sich überwiegend um solche mit schwerer Symptomatik. Zwei von ihnen mußten mehrmals auf der Intensivstation behandelt werden. Bei drei anderen wurde die intensivtherapeutische Behandlung einmal zur Thymektomie und zweimal für eine kurzzeitige Betreuung auf der Allgemeinstation unterbrochen.

Die Dauer der Behandlung dieser 6 Patienten auf der Intensivstation ist wie folgt aufgegliedert:

Patient	1	2	3	4	5	6
Behandlungsdauer in Tagen	32	40	44	62	67	74
Symptomatik	IIB	III	III	III	III	III
mehrmalige Intensivbehandlung	-	+	+	-	-	-
Unterbrechung	+	-	-	-	+	+

3.2.5. Schwerpunkte der Intensivpflege

Das Hauptaugenmerk der Intensivpflege galt der Aufrechterhaltung der Atemfunktion und bei schluckunfähigen Patienten der Ernährung.
Zwei Patienten waren 15 bzw. 40 Tage tracheotomiert, und dreizehn Patienten mußten 1 bis 17 Tage, im Durchschnitt 6 Tage, intubiert werden. Nur ein Patient wurde tracheostomiert. Der Tracheostomaverschluß konnte erst nach 7 Monaten durchgeführt werden, nachdem sich die ausgeprägte bulbäre Symptomatik unter häuslicher Pflege weiter gebessert hatte.
Diese sechzehn Patienten wurden 1 bis 20 Tage, durchschnittlich 6 Tage, beatmet. Anlaß zur Beatmung gab:
- sechsmal eine Zunahme der myasthenen Muskelschwäche trotz Erhöhung der Mestinondosis;
- fünfmal eine Ateminsuffizienz nach Thymektomie;
- zweimal eine Verschlechterungsphase unter der ACTH- oder Prednison-Behandlung;
- und je einmal Bewußtlosigkeit nach einem Bolusereignis, nach Aspiration und nach einer thyreotoxischen Krise im Anschluß an eine Strumektomie.
Mit einer Nasen-Magen-Sonde mußten 17 Patienten 3 bis 46 Tage ernährt werden. Im Durchschnitt war eine Sondenernährung nur für 15 Tage erforderlich; zur Erleichterung der häufigen Medikamenteneinnahme blieb die Sonde jedoch teilweise länger liegen.

3.2.6. Nachbehandlung

Nur einer der 21 Patienten verstarb auf der Intensivstation. 6 Patienten konnten direkt aus der Intensivstation nach Hause entlassen werden. Bei 14 Patienten erfolgte noch eine Nachbehandlung auf der Allgemeinstation für 3 bis 51 Tage:

Nachbehandlungsdauer in Tagen	1-7	8-14	15-21	22-28	>28
Anzahl Patienten	2	6	3	6	3

Alle Patienten konnten in einem gebesserten Zustand entlassen werden.
Nach dem Muskelkraft- und Leistungsfähigkeits-Schema nach Mertens hatten bei der Entlassung 10 Patienten noch eine Kraft- und Leistungsminderung von 40 %, während die 16 anderen sich bis auf 20 % gebessert hatten.

3.2.7. Die ACTH- und Prednison-Behandlung

Patientenkollektiv. Eine ACTH- oder Prednison-Behandlung wurde bei 10 Frauen und 5 Männern im Alter von 25 bis 78 Jahren durchgeführt. 8 der 10 Frauen waren unter 40 Jahren, alle Männer über 40 Jahre alt:

Alter (Jahre)	21-30	31-40	41-50	51-60	>60
Frauen	4	4	1	0	1
Männer	0	0	3	1	1

Die wichtigen anamnestischen Daten dieser 15 Myasthenie-patienten, die mit ACTH oder Prednison behandelt wurden, sind in Tabelle 3 erfaßt. Die in den nachfolgenden Ausführungen in Klammern angegebenen Zahlen beziehen sich auf die Numerierung der Patienten in dieser Tabelle.

Tabelle 3 Anamnestische Daten von 15 Myasthenie-Patienten, die mit ACTH oder Prednison behandelt wurden.

Patient Nr.	Name	Geschlecht	Alter zum Zeitpunkt 1. Symptom	Diagnose	Ther.-beginn	Typ nach Osserman	Tage auf Intensivstation	Tage auf Allgemeinstation vor	während	nach der Intensivtherapie
1	F.S.	w	43	44	44	III okulär bulbär	(81)+62			7
2	G.I.	w	18	20	28	III okulär bulbär gener.	26			
3	H.E.	w	34	34	35	IIB okulär bulbär faz.ph.	15	8		10
4	K.D.	m	47	47	49	IIB okulär bulbär	14 + 9	3	7	5
5	K.H.	w	27	27	28	IIA okulär bulbär	21	(57)		10
6	v.L.R.	w	28	29	29	IIB okulär bulbär gener.	10 + 22	(45)+2	25	25
7	M.M.	w	38	38	38	IIB okulär bulbär gener.	(10)+13			30
8	N.Ch.	w	75	75	79	III okulär bulbär gener.	44 + 30	3	26	
9	N.H.	m	51	51	51	IIB okulär faz.ph.	14	(37)		27
10	N.M.	w	21	21	25	III okulär bulbär gener.	40 25	(93)		51
11	P.D.	w	30	30	40	III okulär bulbär gener.	20 + 47	(8)	4	
12	Sch.I.	w	23	24	32	IIB okulär gener. faz.ph.	15			
13	S.G.	m	43	44	44	IIB okulär bulbär	17	8		
14	Wa.Pa.	m	42	42	46	IIB okulär bulbär	13	15		7
15	Wo.Ph.	m	56	56	61	IIB okulär bulbär	17	37		27

faz.ph. = fazio-pharyngeal
gener. = generalisiert
( ) = Behandlung auf einer auswärtigen Station
+ = Intensivbehandlung wurde zwischenzeitlich unterbrochen
w = weiblich
m = männlich

Indikation. Als erste immunsuppressive Therapie wurde ACTH oder Prednison neunmal eingesetzt (Patienten 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15). Bei den anderen 6 Patienten ging bereits eine Thymektomie oder Azathioprin-Behandlung mehr als 3 Monate voraus.
Der aktuelle Anlaß für die Aufnahme auf die Intensivstation und die Entscheidung für eine ACTH- oder Prednison-Behandlung war
- dreimal eine cholinerge Krise (Patienten 8, 12, 15);
- viermal eine myasthene Krise (Patienten 1, 2, 4, 7);
- fünfmal eine allmähliche Generalisation und Dekompensation (Patienten 3, 5, 6, 9, 13).

Thymektomie. Eine Thymektomie war zweimal innerhalb von 4 Monaten und viermal mehr als 3 Jahre vor der ACTH- oder Prednison-Therapie durchgeführt worden. Bei zwei der Patienten konnte dadurch eine länger anhaltende Besserung über 1 bis 2 Jahre erzielt werden (Patienten 2, 12); bei zwei anderen hielt die Besserung weniger als 12 Monate an (Patienten 10, 14). Über den Therapieeffekt bei den übrigen zwei Patienten läßt sich wegen der kurzen Zeitspanne vor dem Therapiebeginn mit ACTH oder Prednison keine Aussage treffen (Patienten 1, 3).
Zwei Patienten wurden wegen ausgeprägter Muskelschwäche zuerst mit ACTH (Patient 5) oder Prednison (Patient 6) behandelt und gleich anschließend an diese Therapie thymektomiert. Da beide Operationen erst 3 bzw. 12 Monate zurückliegen, läßt sich noch keine endgültige Bewertung vornehmen.
Erwähnenswert ist, daß bei einem Patienten die Diagnose Myasthenie erst 10 Monate nach Thymomentfernung gesichert wurde (Patient 14).
Ansonsten erfolgte die Thymektomie viermal innerhalb von 4 Monaten, zweimal 1 Jahr und einmal 3 Jahre nach der Diagnosestellung (siehe hierzu Tab. 4).

Tabelle 4 Die Thymektomie in zeitlicher Beziehung zur Diagnosestellung und zur ACTH- bzw. Prednison-Therapie

Patient Nr.	1	2	3	5	6	10	12	14
Jahre vor der Diagnose								10/12
Jahre nach der Diagnose	1/12	1	4/12	2/12	3/12	1	3	
Jahre vor der medikamentösen Therapie	2/12	7	4/12			3	5	5
Tage nach der medikamentösen Therapie				1	25			
Histologischer Befund	Involution	Hyperplasie	Thymom	Thymom	Involution	Involution	Involution	Thymom

Azathioprintherapie. Bei drei Patienten wurde eine Azathioprintherapie mehr als drei Monate vor der ACTH- oder Prednison-Behandlung eingeleitet, dann aber während der intensivtherapeutischen Betreuung abgesetzt (Patienten 2, 10, 12), Neun Patienten verabreichte man Azathioprin erst kurz vor oder während der ACTH- oder Prednison-Behandlung (Patienten 1, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 15) und behielt diese Medikation mit einer Ausnahme (Patient 13) auch nach der Behandlung bei.

Nur bei drei Patienten erfolgte eine Azathioprineinstellung erst nach der ACTH- oder Prednison-Therapie (Patienten 3, 5, 8).

Insgesamt mußte Azathioprin nur dreimal zwischenzeitlich wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden, zweimal war eine Leukopenie aufgetreten; sobald diese unter Kontrolle war, konnte wieder Azathioprin verabreicht werden (Patienten 1, 12). Bei einer Patientin (13) zwang eine Hyperbilirubinämie zum Absetzen des Medikamentes bereits

drei Wochen nach der ersten Einnahme und noch vor der Prednison-Therapie. Nach einem erneuten Therapieversuch im Anschluß an die erfolgreiche Prednison-Behandlung und die nachfolgende Thymektomie wurde Azathioprin wegen Unverträglichkeit dann doch völlig abgesetzt.

Therapieschema der ACTH- bzw. Prednison-Behandlung.
Zwölf der fünfzehn Patienten wurden bisher nur einmal mit ACTH oder Prednison behandelt. Bei drei der Patienten wurde bereits früher ACTH oder Prednison verabreicht:
Patient 2: Es wurde schon 9 Jahre zuvor in Würzburg dreimal im Abstand von 4 bis 5 Wochen eine Prednison-Behandlung in niedriger, ausschleichender Dosierung für 11 bis 20 Tage durchgeführt. Die danach eingetretene geringe Besserung hielt nur wenige Wochen an.
Patient 3: In einer auswärtigen Klinik wurde 4 Monate zuvor eine kurzzeitige hochdosierte ACTH-Behandlung ohne Erfolg durchgeführt.
Patient 10: Ebenfalls in einer auswärtigen Klinik wurde 1 Jahr zuvor einmal Prednison (alternierende, ausschleichende Dosierung mit hoher Anfangsdosis) und einmal Cortison (tägliche, gleichbleibende Dosierung) im Abstand von 3 Monaten für 5 bis 8 Wochen verabreicht. Es trat beide Male eine vorübergehende Besserung ein. Dann wurden in Würzburg im Abstand von 6 Wochen zwei ACTH-Behandlungen durchgeführt.
Insgesamt wurden acht Patienten mit Prednison und sieben Patienten mit ACTH behandelt. Die eingesetzten Medikamente waren Decortin (Prednison) (Patienten 2, 6, 9, 15), Solu-Decortin H (Prednisolon-21-hemisuccinat-Natrium) (Patienten 1, 7, 12, 13), Synacthen-Depot (synthetisches Tetracosactid-Hexaacetat) (Patienten 3, 4, 5, 8, 11, 14) und Depot-Acetopran (ACTH)(Patient 10). Zur besseren Übersicht wurden die ersten beiden Präparate unter Prednison und die letzten beiden unter ACTH zusammengefaßt.
Die von Fall zu Fall sehr unterschiedlichen Dosierungen gehen aus den nachfolgenden Tabellen 5a, b, c hervor.

Tabellen 5a, 5b, 5c Dosierungsschemata, aufgegliedert nach den Medikamenten ACTH (Tab. 5 a) und Prednison (Tab. 5 b) sowie in chronologischer Reihenfolge (Tab. 5 c)

	Med.		Pat. Nr.	Behandlungsdauer	Verabreichungsart: tägl.	alternier.	ansteig.	ausschleich.	gleichbleib.	Dosierung (mg)
a)	ACTH		11	57	-	+	+	+	-	25 - 100 - 50
			4	26	+	-	-	+	-	100 - 50 - 25
			10	18	+	-	+	-	-	25 - 50 - 100
			10	9	+	-	-	-	+	100
			3	14	+	-	-	-	+	100
			5	6	+	-	-	-	+	100
			8	13	+	-	-	-	+	100
			14	5	+	-	-	-	+	100
b)	Pred.		1	40	-	+	+	+	-	25 - 50 - 75 - 50 - 25
			2	25	-	+	-	+	-	50 - 25
			13	17	+	+	-	+	-	50 - 25
			6	31	+	-	+	+	-	25 - 60 - 50
			15	14	+	-	+	+	-	50 - 100 - 50
			9	8	+	-	-	+	-	100 - 50
			12	5	+	-	+	+	-	50 - 100 - 50
			7	10	+	-	-	-	+	50
c)		Jahr								
	Pred.	1972	7	10	+	-	-	-	+	50
	ACTH	1973	10	9	+	-	-	-	+	100
	ACTH	1973	10	18	+	-	+	-	-	25 - 50 - 100
	Pred.	1973	12	5	+	-	+	+	-	50 - 100 - 50
	Pred.	1974	2	25	-	+	-	+	-	50 - 25
	Pred.	1974	1	40	-	+	+	+	-	25 - 50 - 75 - 50 - 25
	Pred.	1975	15	14	+	-	+	+	-	50 - 100 - 50
	ACTH	1975	5	6	+	-	-	-	+	100
	ACTH	1975	8	13	+	-	-	-	+	100
	ACTH	1975	4	26	+	-	-	+	-	100 - 50 - 25
	ACTH	1975	14	5	+	-	-	-	+	100
	ACTH	1975	11	57	-	+	+	+	-	25 - 100 - 50
	Pred.	1975	9	8	+	-	-	+	-	100 - 50
	ACTH	1976	3	14	+	-	-	-	+	100
	Pred.	1976	13	13	+	+	-	+	-	50 - 25
	Pred.	1976	6	32	+	-	+	+	-	25 - 60 - 50

Sowohl ACTH als auch Prednison wurden überwiegend täglich verabreicht. Nur dreimal erfolgte eine alternierende Medikation, zweimal mit Prednison (Patienten 1, 2) und einmal mit ACTH (Patient 11). Ein Patient wurde zuerst 10 Tage lang täglich und dann für 7 Tage alternierend behandelt (Patient 13). Die Dauer der Behandlung betrug insgesamt zwischen 3 und 57 Tage. Zwei Drittel der Patienten bekamen ACTH oder Prednison für 1 bis 2 Wochen. Die fünf Patienten, die 25 Tage und mehr behandelt wurden, zeigten alle eine schwere Symptomatik. Während ACTH überwiegend in hohen gleichbleibenden Dosen verabreicht wurde, bevorzugte man bei Prednison die ausschleichende Dosierung. Die ansteigende Dosierung wurde seltener und meist mit Prednison angewandt. Die maximale tägliche Dosis betrug 100 mg; die kleinste Therapiemenge war 25 mg. Mit dieser Dosis - und nur einmal mit 50 mg - setzte die Erhaltungstherapie ein, die immer in der alternierenden Form mit Prednison durchgeführt wurde (s. Tab. 6).

Drei Patienten erhielten zwischenzeitlich eine einmalige Injektion von 100 mg Solu-Decortin (Patient 5 nach Thymektomie) oder 100 mg Synacthen-Depot (Patient 3 vor Beginn der Erhaltungstherapie und Patient 9 nach Beendigung der Erhaltungstherapie).

Sowohl Prednison als auch ACTH erhielten fünf Patienten:

Patient 3 : ACTH bei der Intensivbehandlung und Prednison zur Erhaltungstherapie;

Patient 8 : zur ersten Dosis ACTH zusätzlich 50 mg Prednison;

Patient 9 : nach starker Verschlechterung auf zwei Injektionen von 100 mg ACTH wurde 3 Tage ausgesetzt und dann auf Prednison umgestellt;

Patient 13: nach 4 Tagen niedrig dosierter ACTH-Gabe wurde wegen der starken Verschlechterung sofort auf Prednison umgestellt;

Tabelle 6 Dosierung und Dauer der Prednison-Erhaltungstherapie nach Entlassung

Patient Nr.	Behandlungs-dauer (Tage)	Verabreichungsart: ausschleich.	alternierend	gleichbleib.	Dosierung (mg)
2	472	+	+	-	25 - 10 - 7,5 - 5 - 0
13	160	+	+	-	25 - 10 - 7,5 - 5 - fortges.
15	146	+	+	-	50 - 25 - 10 - 7,5 - 5 - 0
3	103	-	+	+	25
9	47	-	+	+	25

Patient 14: zur Einleitung am ersten Tag Prednison, dann ACTH.

Bei einigen Patienten wurde an einzelnen Tagen, meist bei starker Verschlechterung oder bei einer anstrengenden Untersuchung wie Beckenkammbiopsie, Leberpunktion oder Curaretest die Dosis kurzfristig erhöht, reduziert oder abgesetzt.

Begleittherapie. Die übrige medikamentöse Behandlung der Myasthenia gravis auf der Intensivstation gestaltete sich bei allen Patienten einschließlich der sechs Myastheniker, die nicht mit ACTH oder Prednison behandelt und deshalb nicht gesondert aufgeführt wurden, folgendermaßen:

Cholinesterasehemmer, überwiegend Mestinon retard, wurden bei jeder Behandlung eingesetzt. Da die Einstellung nicht schematisch, sondern nach dem jeweiligen Bedarf erfolgte, schwankten die verabreichten Tagesdosen zwischen 100 und 1000 mg. Tageweise, vor allem während der maximalen Verschlechterungsphasen, wurde es bei einzelnen Patienten auch abgesetzt. Da die betroffenen Patienten alle intubiert waren, somit eine sofortige Beatmung möglich war, konnte dies unter entsprechend sorgfältiger Beobachtung ohne allzu großes Risiko verantwortet werden. Die genaue Dosierung der Cholinesterasehemmer bei den mit ACTH oder Prednison behandelten Patienten ist in den Abbildungen 2 bis 15 aufgezeichnet.

Zur Bilanzierung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes wurde bei den meisten Patienten vorübergehend eine Infusionstherapie durchgeführt. Einige Patienten (3, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15) erhielten noch zusätzlich Aldactone (Spironolacton), das gleichzeitig auch als Immunsuppressivum gedacht war und dann oft noch ambulant weiter verabreicht wurde.

Fast immer wurden Sekretolytika verabreicht, um die aufgrund der Krankheit geschwächte Atemfunktion nicht zusätzlich durch Verschleimung zu erschweren.

Antibiotika und Antimykotika fanden nie prophylaktisch, sondern nur bei Bedarf Verwendung. Eine Trachea-Infektion bei zwei Patienten (1, 12) wurde mit Anabactyl und Refobacin bzw. Nebacetin behandelt. Eine bestehende Bronchitis (Patient 14) und eine Bronchopneumonie (Patient 2) wurden mit Vibramycin bzw. Hostamycin ausgeheilt.

Bei über der Hälfte der Patienten (2, 5, 7, 8, 10, 12, 15) war der Einsatz von Herz- und Kreislaufmitteln je nach Schweregrad der Erkrankung erforderlich. Eine Stützung der Herz- und Kreislauffunktion ist jedoch bei intubierten Patienten im allgemeinen immer notwendig. Ein Herzschrittmacher wurde zweimal benötigt; ein Patient (8) erhielt einen temporären Schrittmacher für 20 Tage; bei einem anderen Patienten (15) wurde der temporäre Schrittmacher nach 5 Wochen durch einen permanenten ersetzt. Diese Schrittmachertherapie war zum Teil sicher auch aufgrund der hohen Mestinon-Medikation erforderlich, da eine Bradykardie als Nebenwirkung der parasympathikomimetisch wirkenden Cholinesterasehemmer nie auszuschließen ist.

Zur psychischen Stabilisierung erhielten viele Patienten (1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 11) Sedativa.

Ernstere Begleiterkrankungen mußten nur dreimal behandelt werden: eine hypochrome Anämie (Patient 2), eine normochrome Anämie (Patient 8) und eine funktionelle Hyperbilirubinämie (Patient 6).

Außer der medikamentösen Behandlung umfaßte die Überwachung und Pflege auf der Intensivstation auch labortechnische und physikalisch-mechanische Maßnahmen wie regelmäßige Blutkontrollen, Trachealabstrich, wenn die Patienten intubiert waren, Urinuntersuchungen, Kontrolle der Lungenfunktion und der motorischen Leistungen sowie Absaugen bei Schluckstörungen und Intubation, Rückenmassage zur Unterstützung der Atemfunktion und später Gymnastik zur Mobilisierung der Patienten.

Verlaufsbeobachtung. Der Krankheitsverlauf unter der ACTH- und der Prednison-Therapie gestaltete sich bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Die Stadien und Auswirkungen der Therapie sind aus den Abbildungen 2 bis 15 ersichtlich und lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Bei fünf von acht Patienten (2, 6, 7, 13, 15) kam es unter Prednison zu einer anfänglichen Verschlechterung am 2. oder 3. Tag. Zwei dieser fünf Patienten (7, 13) hatten zwischen dem 3. und 6. Tag ein deutliches Maximum der Schwäche, das jedoch nur für 2 Tage anhielt. Ein Patient (2) hatte drei maximale Verschlechterungsphasen zwischen dem 4. und 22. Tag. Bei zwei Patienten (6, 15) trat nur eine leichte vorübergehende Schwäche auf.

Während der Prednison-Behandlung waren drei Patienten (7, 13, 15) zwischen 5 und 18 Tage intubiert, ein anderer Patient (12) 15 Tage tracheotomiert und ein Patient (1) tracheostomiert. Dieses Tracheostoma wurde erst 7 Monate später, nachdem sich der Patient schon wieder in häuslicher Pflege befand, verschlossen.

Diese fünf Patienten (1, 7, 12, 13, 15) wurden 1 bis 20 Tage beatmet. Die Intubation bzw. Tracheotomie oder Tracheostomie sowie die Beatmung waren bei vier Patienten (1, 7, 12, 15) bereits vor der Prednison-Behandlung erforderlich. Nur ein Patient (13) mußte am 4. Tag nach Therapiebeginn während einer maximalen Schwächephase intubiert und beatmet werden.

Eine Besserung trat bei sieben Patienten zwischen dem 3. und 23. Tag ein; sie kann dreimal als sehr gut (Patienten 9, 13, 15), dreimal als gut (Patienten 2, 6, 7) und einmal als mäßig (Patient 12) angesehen werden. Nur bei einem Patienten (1) war eine Besserung nicht objektivierbar.

Unter ACTH trat bei sechs der sieben Patienten (3, 4, 8, 10, 11, 14) zwischen dem 1. und 5. Tag eine Verschlechterung ein. Das Maximum lag bei zwei Patienten (3, 14) zwischen dem 5. und 8. Tag. Zwei andere Patienten (4, 10) hatten zwei maximale Verschlechterungsphasen: die erste zwischen dem 2. und 5. Tag und die zweite zwischen dem 12. und 26. Tag. Bei einem Patienten (8) traten drei Verschlechterungsphasen zwischen dem 1. und 11. Tag auf. Ein Patient (11) hatte nur eine geringe anfängliche Schwäche.
Zwei Patienten (4, 14) waren 6 bzw. 10 Tage intubiert und wurden 6 bzw. 7 Tage beatmet. Ein Patient (8), der 40 Tage tracheotomiert war, mußte 38 Tage lang anfangs ständig, dann intermittierend beatmet werden.
Nur einer dieser drei Patienten (14) mußte unter der ACTH-Behandlung intubiert und beatmet werden; bei den anderen beiden (4, 8) war dies bereits bei der Aufnahme auf die Intensivstation notwendig.
Bei allen sieben Patienten setzte zwischen dem 4. und 31. Tag eine Besserung ein, die einmal als sehr gut (Patient 3), viermal als gut (Patienten 4, 5, 10, 14) und zweimal als mäßig (Patienten 8, 11) bewertet werden kann.

Der Therapieeffekt bezüglich der verminderten Muskelkraft und Leistungsfähigkeit nach Mertens ist für beide Medikamente aus der Abbildung 1 ersichtlich. Dazu ist jedoch anzumerken, daß der Therapieeffekt der letzten Kontrolluntersuchung im August 1976 berücksichtigt ist. Zu diesem Zeitpunkt lagen von zwei Patienten (6, 7) keine neuen Untersuchungsergebnisse vor und ein Patient (10) war inzwischen verstorben.

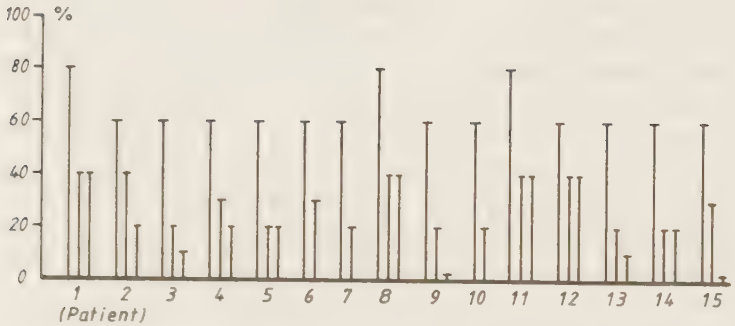


Abb.1 Profil der Muskelkraft und Leistungsfähigkeit der 15 untersuchten Myastheniepatienten nach dem Schema von Mertens, wobei die Angaben in Prozentzahlen der einzelnen Profile 1. bei der stationären Aufnahme, 2. vor der Entlassung und 3. bei der letzten Kontrolluntersuchung im August 1976 festgelegt wurden.

Abschließend zu dieser Untersuchung soll der Krankheitsverlauf der einzelnen Patienten unter Berücksichtigung der wichtigsten klinischen Daten wie Dauer der Intubation, Beatmung und Tracheotomie bzw. Tracheostomie, Behandlungsdauer auf der Intensivstation und der Allgemeinstation, Dosierung von ACTH und Prednison sowie Mestinon und der therapeutische Effekt bezüglich der Muskelkraft und Leistungsfähigkeit nochmals graphisch veranschaulicht werden (Abb.2-15). Der Krankheits- und Therapieverlauf eines Patienten (1) konnte dabei wegen der langen auswärtigen und deshalb nicht exakt nachvollziehbaren Klinikbehandlung nicht dargestellt werden.

Zeichen- und Symbolerklärung für die nachfolgenden Abbildungen des Krankheitsverlaufes unter der ACTH- und Corticosteroid-therapie:

Beatmung (permanent - intermittierend)

Intubation

Tracheostomie - Tracheotomie

Behandlung auf der Intensivstation

Behandlung auf der Allgemeinstation

Prednison: 100 / 50 mg

ACTH: 100 / 50 mg

Mestinon: 1000 / 500 mg

Muskelkraft und Leistungsfähigkeit in % (100 - 75 - 50 - 25 %)

Maßstab: 4 mm = 1 Tag

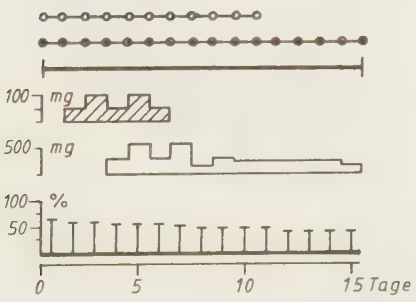


Abb. 2
Patient 12

Abb. 3
Patient 2

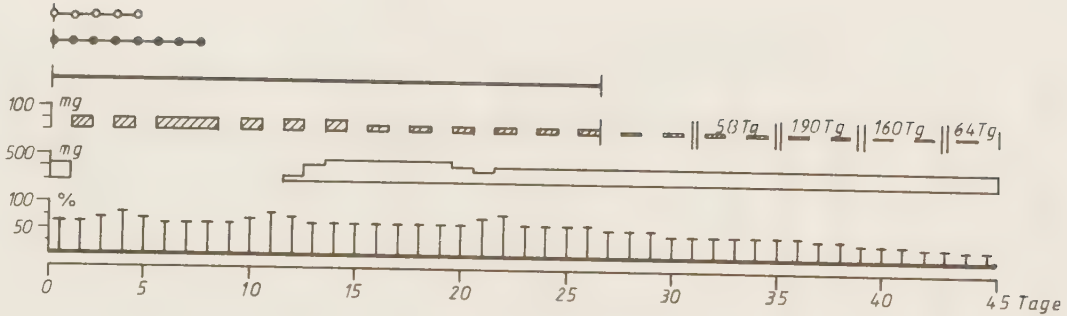


Abb. 4
Patient 3

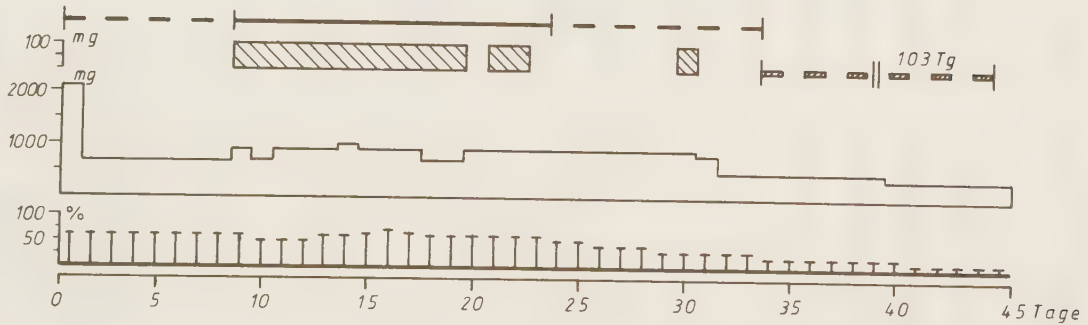


Abb. 5
Patient 5

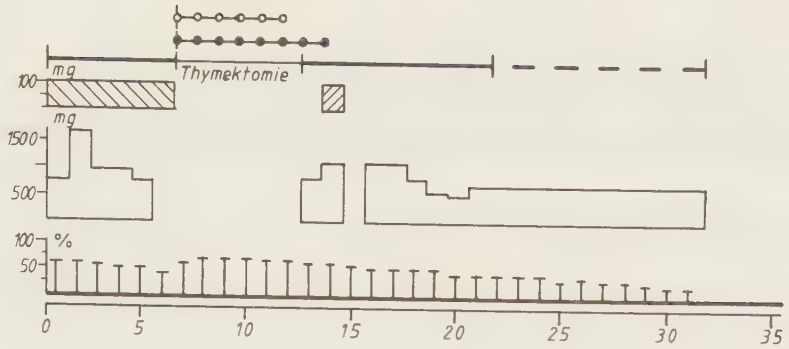


Abb. 6
Patient 4

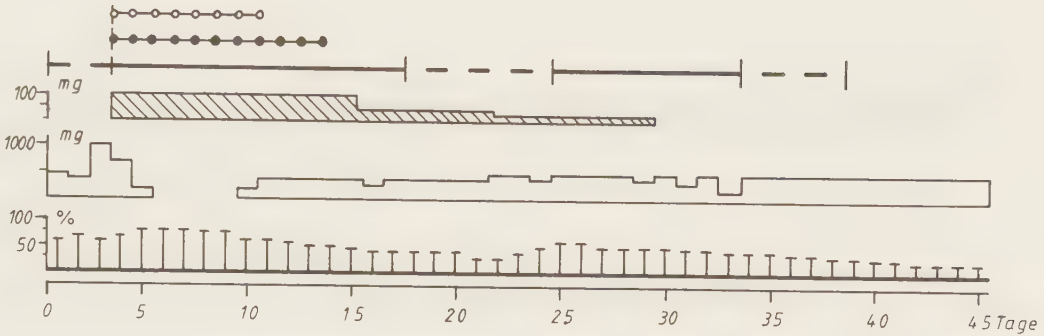


Abb. 7
Patient 6

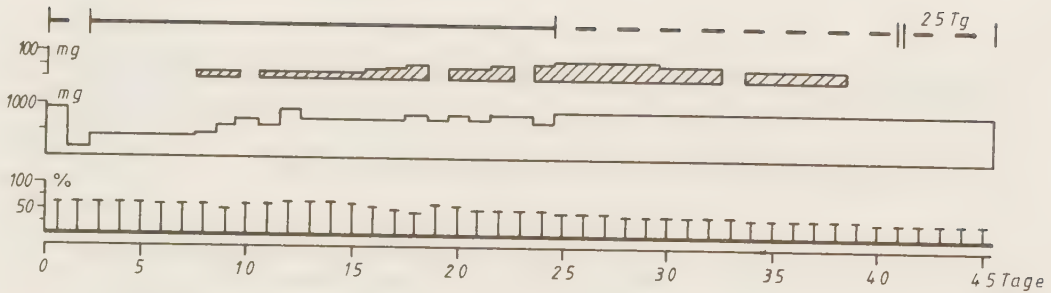


Abb. 8
Patient 7

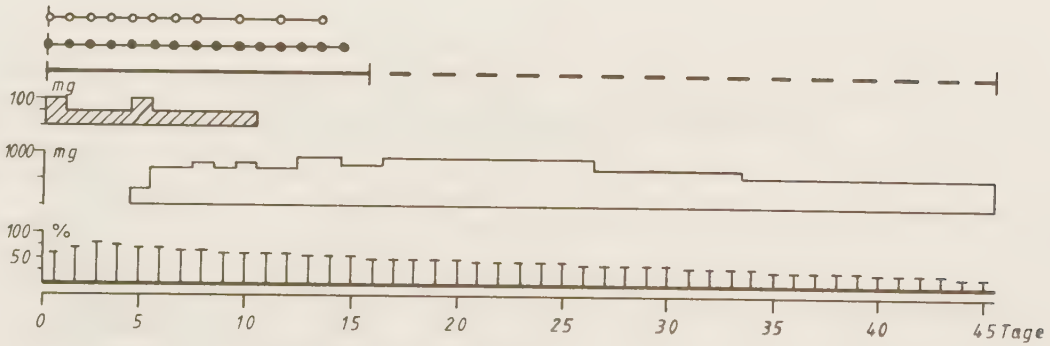


Abb. 9
Patient 8

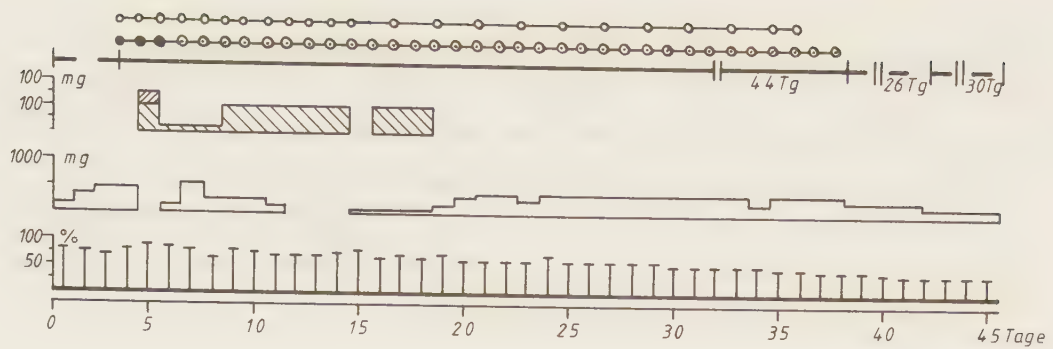


Abb. 10
Patient 9

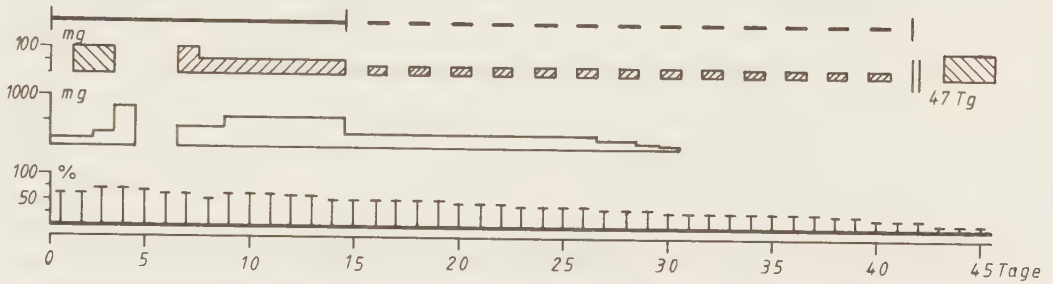


Abb. 11 a
Patient 10

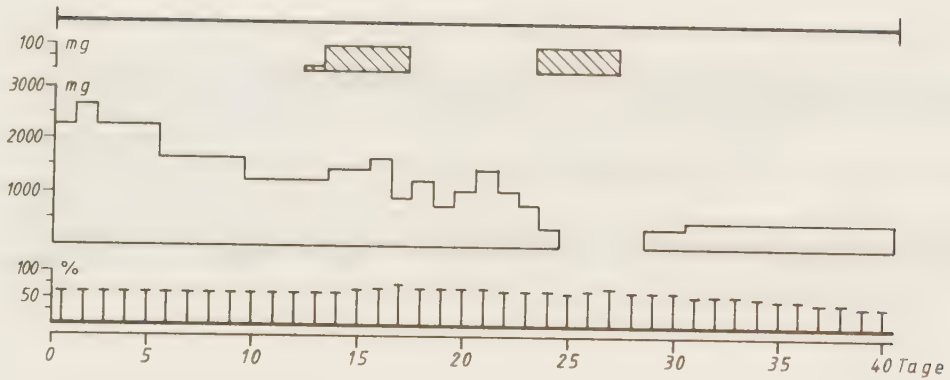


Abb. 11 b
Patient 10

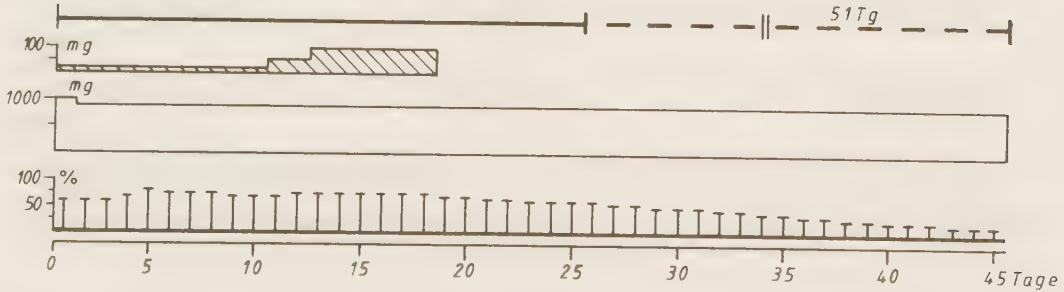


Abb. 12
Patient 11

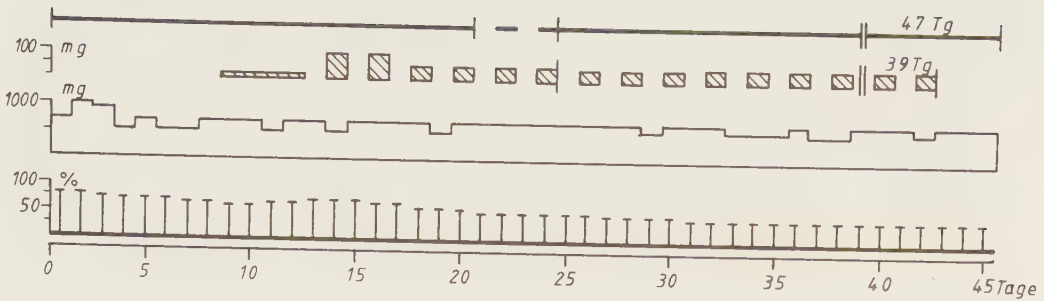


Abb. 13
Patient 13

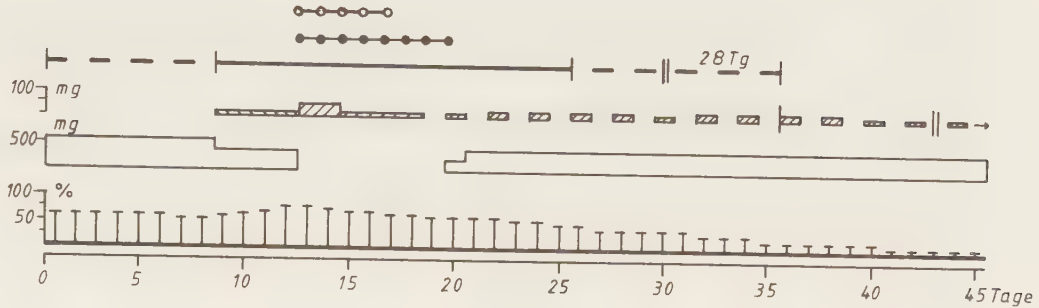


Abb. 14
Patient 14

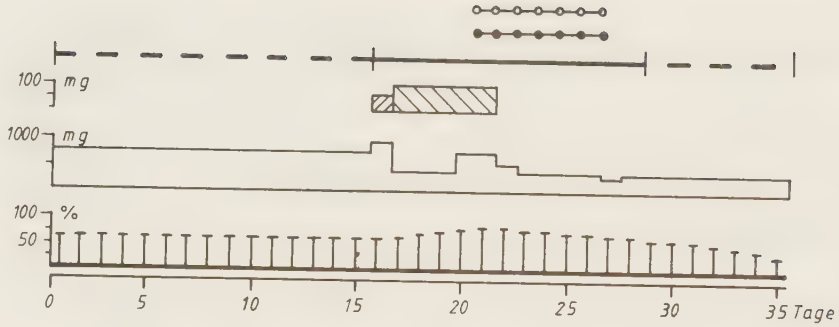
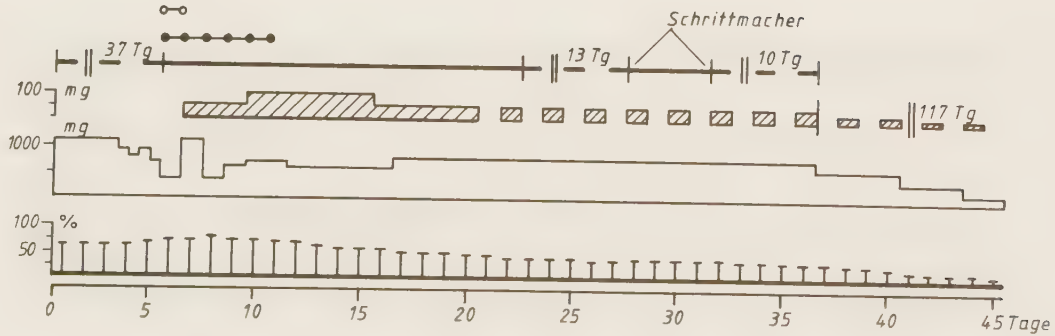


Abb. 15
Patient 15



4. Diskussion

Der Beginn einer gezielten Therapie der Myasthenie liegt in den dreißiger und vierziger Jahren. So wurde die symptomatische Behandlung der Myasthenie mit Cholinesterasehemmern bereits 1934 von Walker (93) eingeführt und Keynes berichtete 1949 und 1954 (49, 50) von günstigen Therapieergebnissen mit der Thymektomie. Auch die Anfänge der ACTH- und Corticosteroidbehandlung liegen in den vierziger Jahren. Sie wurde anfangs nur in wenigen Zentren mit Erfolg eingesetzt (63, 90, 91) und dann wegen der bekannten anfänglichen Verschlechterung weitgehend abgelehnt (39). Erst Mitte der sechziger Jahre lenkten erneute Erfolgsberichte das Interesse wieder auf die Behandlung mit ACTH und Corticosteroiden. Seitdem nehmen sie eine nicht zu unterschätzende Stellung im Therapieplan der Myasthenie ein. Dies liegt zum großen Teil daran, daß man inzwischen gelernt hat, differenzierter zu dosieren. Entscheidend war aber, daß durch die Einrichtung neurologischer Intensivstationen mit moderner technischer Ausstattung die Voraussetzung für die nicht ganz risikolose ACTH- und Corticosteroidbehandlung geschaffen wurde. Das betrifft vor allem die ständige Monitorüberwachung vitaler Funktionen und die apparative Möglichkeit einer sofortigen künstlichen und später kontrollierten Beatmung. Denn hiermit kann der gefürchteten anfänglichen Verschlechterung, die besonders wegen der Schwäche der Atemmuskulatur und der daraus resultierenden Ateminsuffizienz gefährlich ist, weitgehend begegnet werden. Ebenso kann eine wegen Schluckstörungen beeinträchtigte Ernährung leicht mit Hilfe einer Nasen-Magen-Sonde gewährleistet werden, ohne daß über längere Zeit eine ständige parenterale Ernährung notwendig ist. Da Schwächen und Krisen bei der Myasthenie oft sehr rasch eintreten, ist die ständige Anwesenheit von erfahrenen Ärzten und Pflegepersonen, die diese technischen Möglich-

keiten auch zu handhaben und einzusetzen wissen, auf einer Intensivstation von großem Vorteil.
So stimmen die meisten Autoren heute darin überein, daß eine ACTH- und Corticosteroidbehandlung der Myasthenie immer auf der Intensivstation durchgeführt werden sollte (11, 73, 75, 80).

Seit Einrichtung einer neurologischen Intensivstation 1972 in Würzburg wurden auf dieser Station 21 Myastheniker betreut; dabei hat die Zahl der mit ACTH und Corticosteroiden behandelten Myastheniepatienten von Jahr zu Jahr zugenommen. Über diese ersten intensivtherapeutischen Erfahrungen unter besonderer Berücksichtigung der ACTH- und Corticosteroidtherapie soll hier berichtet werden.

Eine Indikation zur ACTH- und Corticosteroidbehandlung sehen die meisten Autoren bei einem krisenhaften, mäßig bis schwer generalisierten, nicht mehr auf Cholinesterasehemmer ansprechenden und rezidivierenden Krankheitsverlauf mit Anzeichen der Progression, sowie nach erfolgloser Thymektomie (8, 11, 12, 14, 52, 66, 67, 68, 78, 84). Einige Autoren glauben auch an einen günstigen Effekt einer bezüglich der Thymektomie praeoperativen ACTH- und Corticosteroidbehandlung (11, 12, 37, 38); Namba und Mitarbeiter, 1971 (66) befürworten sowohl einen praeals auch einen postoperativen ACTH und Corticosteroideinsatz.
Die Indikation zur ACTH- und Corticosteroidbehandlung wird also überwiegend bei Patienten der Gruppe IV, III und IIB, seltener der Gruppe IIA nach Osserman gestellt (8, 11, 66). Mount hatte noch 1964 (65) keinerlei Erfolge bei der Behandlung von Patienten mit rein okulärer Myasthenie. Mittlerweilen gibt es jedoch positive Berichte über das Ansprechen der okulären Symptomatik sowohl bei rein okulärer als auch bei generalisierter Myasthenie (12, 17, 27, 34, 45). Deshalb wird die rein okuläre Myasthenie sowie die leicht generalisierte Form inzwischen

immer mehr in die Indikationsstellung zur ACTH- und Corticosteroidbehandlung mit einbezogen. Torda (91), Grob (39), Cape (14) und Namba (67) erzielten bei mittelschwerem Krankheitsverlauf sehr gute Behandlungsergebnisse. Mit wenigen Ausnahmen (14, 37, 38) besteht Übereinstimmung darüber, daß Ausmaß und Dauer der Besserung direkt mit der anfänglichen therapieinduzierten Verschlechterung korrelieren (11, 32, 73).
Über den Einfluß von Alter und Geschlecht sowie der Dauer der Erkrankung auf den Therapieerfolg gehen die Meinungen bisher weit auseinander. Oosterhuis (68) hatte die besten Ergebnisse bei der Patientengruppe im höheren Lebensalter. Auch Kjaer (52) und Engel (24) bevorzugen ältere Patienten, und zwar vor allem Männer. Namba (67) berichtet von einer größeren Besserungsrate bei Patienten unter 30 Jahren und hier bevorzugt bei Frauen. Le Goulon (37, 38) spricht von einem nicht eindeutig positiveren Ergebnis bei Frauen und wie Namba (67) von besseren Ergebnissen, wenn der Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr liegt. Pinelli (78) und Liversledge (58) beobachteten die günstigsten Ergebnisse bei einem kurzen Krankheitsverlauf, Namba (67) dagegen bei einer Krankheitsdauer zwischen drei und zwölf Jahren; bei einer Dauer unter zwei und über zwölf Jahren scheint ihm die Therapie weniger wirkungsvoll.

Bei den elf Frauen und zehn Männern der vorliegenden Untersuchung, die auf der Würzburger Intensivstation behandelt wurden, überwogen bis zum Alter von 40 Jahren die Frauen, während darüber die Männer in der Mehrzahl waren. Diese Altersverteilung sowie das Verhältnis Frauen zu Männer (10:5) nach der Auswahl zur ACTH- oder Corticosteroidbehandlung entsprach den Literaturangaben (24, 28, 74, 88). Die meisten Patienten gehörten zur Gruppe IIB und III, einige wenige aber auch zur Gruppe IIA nach Osserman. Rein okuläre Myasthenien wurden hier nicht mit ACTH oder Corticosteroiden behandelt. Zwischen

Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Schweregrad der anfänglichen Verschlechterung und der nachfolgenden Besserung war kein eindeutiger Zusammenhang feststellbar.

In Würzburg wurden ACTH und Corticosteroide anfangs nur bei schwerer Myasthenie eingesetzt. In der letzten Zeit erfolgte jedoch eine Erweiterung der Indikationsstellung, so daß auch Kranke mit leichterer Symptomatik behandelt werden. Das erklärt zum Teil die rasche Frequenzzunahme der Behandlung von Myasthenie-Patienten auf der Intensivstation.
Eine ACTH- oder Corticosteroidbehandlung wurde bei neun Patienten als erste immunsuppressive Therapie eingesetzt. Den anderen sechs Behandlungen ging bereits eine Thymektomie oder Azathioprinbehandlung oder beides voraus. Der Anlaß zur Aufnahme dieser Kranken auf die Intensivstation war dreimal eine cholinerge Krise, viermal eine akute myasthene Krise, dreimal eine rasch progredient und fünfmal eine allmähliche Verschlechterung der myasthenen Erscheinungen trotz steigender Mestinondosierung. Das auslösende Ereignis der akuten Krise war zweimal eine Infektion der Atemwege, einmal ein Beinbruch und einmal eine starke psychische (familiäre) Belastung.

Die bisher teilweise noch ablehnende Haltung gegenüber einer ACTH- oder Corticosteroidtherapie liegt in der Angst vor der Verschlechterung der myasthenen Symptome während der ersten Therapietage begründet. Sie äußert sich in einer ausgeprägten Muskelschwäche und vermindertem Ansprechen auf Cholinesterasehemmer. Diese Verschlechterung ist weitgehend spezifisch für die Myasthenie und kann ihre Diagnose erhärten, wenn eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegen andere Muskelerkrankungen wie zum Beispiel die Myositis erforderlich ist (11).

Die Ursache dieser anfänglichen Verschlechterung und der nachfolgenden Besserung unter einer ACTH- oder Corticosteroidtherapie ist bis jetzt noch nicht geklärt. Nach Birnberger und Struppler (8) könnte ein Antagonismus zwischen Cortison und Cholinesterasehemmern bestehen. Sie beobachteten auch eine zu Anfang der Therapie verminderte Acetylcholinfreisetzung. Elektrophysiologisch und pharmakologisch manifestiert sich der durch die Therapie verstärkte neuromuskuläre Block als kontinuierlicher Amplitudenabfall der durch Serienreizung evozierten Muskelaktionspotentiale bzw. als Resistenz gegen die Wirkung von Acetylcholin und Cholinesterasehemmer (67). Auch die später eintretende Besserung ist bei der Serienstimulation in einem geringeren Amplitudenabfall der Muskelaktionspotentiale nachweisbar (67, 78). Pharmakologisch zeigt sich ein besseres Ansprechen auf Cholinesterasehemmer (67). Als mögliche Ursache dafür werden eine gesteigerte Acetylcholinsynthese und -freisetzung (8, 91) oder auch eine direkte Einwirkung auf die motorische Endplatte (1, 85, 92) diskutiert.

Auch in der Frage der Dosierung bestehen unterschiedliche Meinungen. Zur Diskussion stehen vor allem zwei Therapieformen:

1. Die Stoßtherapie. Sie wird überwiegend mit ACTH durchgeführt; Dosierung 100 mg täglich für 10 Tage (die Angaben schwanken zwischen 80 bis 200 mg für 7 bis 14 Tage; /32/, /66/, /67/, /73/). Dabei wird eine Verschlechterung der myasthenen Symptome in wechselndem Ausmaß zwischen dem 2. und 5. Therapietag mit einer Dauer bis zu 10 Tagen nach Therapiebeginn beobachtet. Die ersten klinischen Anzeichen der Besserung zeigen sich dann in der 1. und 2. Woche nach Therapiebeginn. Manchmal setzt sie auch schon während der letzten Therapietage ein, meist jedoch 4 bis 5 Tage nach Absetzen der Medikation. Die Besserung, die durchschnittlich 3 bis 7 Wochen anhält, hat ihr Maximum 3 bis 4 Wochen nach Therapiebeginn.

Die Stoßtherapie wurde an einigen wenigen Kliniken (11, 52) auch mit Prednison durchgeführt. Dabei verabreichte man 45 bis 60 mg Prednison für 7 bis 10 Tage. Brunner (11) beschreibt eine Verschlechterung zwischen dem 1. und 6. Therapietag mit einem Maximum am 3. und 10. Tag. Eine Besserung setzte 1 bis 15 Tage nach Absetzen der Medikation ein und hielt durchschnittlich 46 Tage an. Kjaer (52) konnte keine initiale Verschlechterung beobachten, jedoch eine erneute Zunahme der myasthenen Symptomatik 3 bis 4 Wochen nach Therapieende.

In der vorliegenden Untersuchung wurden vier Behandlungen zwischen 5 und 14 Tagen täglich hochdosiert mit 100 mg ACTH durchgeführt.
Bei drei der Patienten trat eine Verschlechterung zwischen dem 1. und 4. Therapietag ein. Eine Besserung stellte sich bei allen vier Patienten zwischen dem 4. und 22. Tag nach Therapiebeginn ein und war 10 bis 20 Tage nach Absetzen der Therapie einmal als sehr gut, zweimal als gut und einmal als mäßig zu betrachten.
Eine zehntägige Stoßtherapie mit gleichbleibend 50 mg Prednison täglich wurde nur einmal durchgeführt. Dabei kam es am 2. Tag zu einer Verschlechterung. Die Besserung setzte 4 Tage nach Absetzen von Prednison ein und dauerte an, so daß das Ergebnis als gut zu beurteilen war.

Wegen der häufig zu beobachtenden Rezidive nach einer einmaligen Stoßtherapie wurde sie an einigen Kliniken im Intervall von 10 Tagen (32) bis zu einem Monat (37, 38), teilweise auch mehrmals, wiederholt. Dabei beobachtete man einen additiven Therapieeffekt. Die größten Erfahrungen dürfte Le Goulon (37, 38) mit seinen 100 Behandlungen haben, wobei er in einem Fall 30 Behandlungen im Abstand von jeweils 15 bis 30 Tagen durchführte. Den kumulativen Effekt sah er in einer verzögerten und

verminderten anfänglichen Verschlechterung, sowie in einer deutlich rascher einsetzenden und länger anhaltenden Besserung.
Von einigen Autoren wurde auch eine Art Erhaltungstherapie in Form einer ACTH-Injektion von 100 mg im Abstand von 1 bis 3 Wochen teilweise mit Erfolg angewandt (11, 14, 15, 73).

Eine einmalige Injektion von 100 mg ACTH bzw. 100 mg Prednison erhielten in Würzburg nur zwei Patienten. Einem weiteren Kranken wurden je 100 mg ACTH an zwei aufeinanderfolgenden Tagen injiziert im Anschluß an eine alternierende Langzeittherapie von 74 Tagen mit Prednison. Inwieweit diese Injektionen von therapeutischem Wert waren, ließ sich bei diesen drei Patienten nicht feststellen. Einer Intervallbehandlung, jedoch im Abstand von 6 Monaten, wurde nur ein Patient mit gutem Ergebnis unterzogen: einmal in Form einer Stoßtherapie und einmal mit einschleichender Dosierung.

2. Die alternierende Langzeittherapie. Die alternierende Langzeittherapie wird hochdosiert meist mit einem Corticosteroidpräparat, gelegentlich auch mit ACTH, durchgeführt (8, 23, 46, 68). Die Angaben bezüglich Dauer und Dosierung schwanken zwischen 60 und 150 mg jeden zweiten Tag für 2 bis 6 Monate, im Durchschnitt 100 mg für 3 Monate. Eine Verschlechterung, jedoch nicht so ausgeprägt wie unter der Stoßtherapie, wird hier zwischen dem 6. und 10. Tag erwartet. Die Besserung beginnt durchschnittlich 3 bis 4 Wochen nach Therapiebeginn und hält für 6 bis 7 Monate an.
Um die anfängliche Verschlechterung zu vermeiden oder zumindest zu mildern, wurde eine einschleichende Dosierung empfohlen. Seybold und Mitarbeiter (84) beobachteten unter dieser Therapieform bei keinem der Patienten eine Verschlechterung. Sie stellten lediglich das auch von den meisten anderen Beobachtern berichtete schlechtere

Befinden der Patienten am corticosteroidfreien Tag fest. Dieser Schwäche kann durch geringe Zwischendosen von 10 bis 15 mg am therapiefreien Tag vorgebeugt werden (24, 78).

In Würzburg wurden nur drei Patienten alternierend behandelt: einmal 57 Tage lang mit ACTH in an- und absteigender Dosierung. Dabei kam es zu einer Verschlechterung am 5. Tag. Die Besserung begann am 12. Tag. Insgesamt konnte jedoch nur ein mäßig gutes Ergebnis erzielt werden. Einmal wurde Prednison an- und absteigend für 40 Tage, ein anderes Mal nur absteigend für 25 Tage verabreicht. Im ersten Fall zeigte sich keinerlei Ansprechen auf die Therapie. Im zweiten Fall kam es zu einer Verschlechterung am 4. Tag. Die Besserung setzte am 22. Tag ein und das Ergebnis konnte abschließend als gut bezeichnet werden.

Zur Vermeidung von Rezidiven wird die Weiterführung der alternierenden Behandlung in weiter ausschleichender Dosierung, eventuell über Jahre, als sogenannte Erhaltungstherapie empfohlen (11, 37, 38, 52, 78). Das Unterschreiten einer gewissen Schwellendosis von 10 bis 40 mg kann jedoch ebenfalls zu Rezidiven führen. Dann soll eine erneute Dosiserhöhung erfolgversprechend sein (11, 68, 78).

Auch in Würzburg haben sich die fünf Erhaltungstherapien mit Prednison, die sich für 47 bis 472 Tage an den stationären Klinikaufenthalt anschlossen, bei allen Patienten als vorteilhaft erwiesen. Sie wurden zweimal in gleichbleibender Dosierung von 25 mg durchgeführt. Einmal war die Anfangsdosis 50 mg und zweimal 25 mg. Sie wurde dann langsam reduziert (- 2,5 mg pro 2 bis 3 Wochen). Ansonsten berücksichtigte man auch in Würzburg die Forderung nach einer individuellen Dosierung und hielt sich nicht an ein starres Therapieschema. Es wurde sowohl während der Stoßtherapie als auch während der Langzeittherapie je

nach Zustand der Patienten an- und absteigend dosiert, eine Zwischendosis verabreicht und die Dosis zwischenzeitlich einmal erhöht oder reduziert.

Gefürchtete Nebenwirkungen der Stoßtherapie sind ulzeröse Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut sowie die Entgleisung eines latenten und schlecht eingestellten Diabetes. Erst bei der Therapie über lange Zeit kann es zu Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Eiweißhaushaltes, zu Wachstumsstörungen, Cushing-Syndrom, Komplikationen im mesenchymalen Zell- und Gewebsstoffwechsel, Osteoporose, thrombotischen und embolischen Komplikationen, Katarakt, teratogenen Wirkungen, psychischen Veränderungen und vor allem zu einer verminderten Infektabwehr kommen. Deshalb ist es erforderlich, die Dosis so niedrig wie möglich zu halten, die Patienten über diese möglichen Nebenwirkungen genau aufzuklären und regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchzuführen (8, 11, 52, 68).

Die Würzburger Patienten erhielten alle prophylaktisch Antacida; außer gelegentlich einmal Übelkeit bei einzelnen Patienten traten dann auch keine gravierenden Nebenwirkungen im Magen-Darmbereich auf. Eine wegen der möglicherweise verminderten Infektabwehr vorbeugende Gabe von Antibiotika war bei keinem Patienten angezeigt und die Tracheainfektion zweier Patienten konnte durch eine gezielte Antibiotikatherapie und Inhalationsbehandlung rasch ausgeheilt werden. Der Elektrolyt- und Wasserhaushalt wurde bei allen Patienten regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf durch eine Infusionstherapie bilanziert. Aldactone (Spironolacton), das acht Patienten zusätzlich verabreicht wurde, diente gleichzeitig als Immunsuppressivum. Eine Hypokaliämie konnte so nicht beobachtet werden. Auch andere unerwünschte Begleiterscheinungen wurden nicht festgestellt. Das liegt sicher auch daran, daß im

Vergleich zu anderen Berichten in Würzburg relativ niedrig dosiert wurde. Kein Patient erhielt über Wochen oder Monate mehr als 25 mg Prednison.
Oosterhuis (68) verabreichte dagegen 3 bis 6 Monate lang 60 bis 100 mg Prednison und begann erst dann, die Dosis zu reduzieren (- 2,5 bis - 5 mg pro 2 bis 3 Wochen). Er beschreibt jedoch ernsthafte Nebenwirkungen, die bei seinen Behandlungen aufgetreten sind und eine Unterbrechung der Therapie erforderlich machten.

Vergleiche der therapeutischen Wirkung und der Nebenwirkungen von ACTH und den Corticosteroiden ergaben nur bei Pinelli (68) und Cape (15) die Beobachtung geringerer und weniger häufiger Komplikationen unter ACTH. Birnberger und Struppler (8), Oosterhuis (68) und Brunner (11, 12) bevorzugen dagegen die Corticosteroide sowohl ihrer geringeren Nebenwirkungen als auch der besseren Therapieergebnisse wegen. Auch beobachteten sie unter ACTH eine wesentlich stärkere anfängliche Kraftminderung, die unter den Corticosteroiden geringer, dafür aber etwas länger anhaltend scheint.

Ein sicherer Vergleich zwischen ACTH und Prednison ist anhand der bisherigen Erfahrungen in Würzburg wegen der kleinen Patientenzahl nicht möglich. Bei einigen Patienten gewinnt man den Eindruck, als wirke Prednison etwas durchschlagender als ACTH. Auch wurde bei drei Patienten nach einer ausgeprägten Verschlechterung unter ACTH die Behandlung erfolgreich auf Prednison umgestellt. Bei den übrigen Behandlungen war das Ausmaß der anfänglichen Verschlechterung bei beiden Medikamenten annähernd gleich.

Auch über die Wechselwirkungen zwischen ACTH oder Corticosteroiden und den Cholinesterasehemmern besteht noch Unklarheit. Birnberger (8) konnte einen Antagonismus zwischen Cortison und Cholinesterasehemmern nachweisen. Dieser kommt auch als mögliche Ursache für die anfängli-

che Verschlechterung in Frage. Patten (76) fand an Nerven-Muskel-Präparaten von Ratten, daß Corticosteroide, direkt proportional zu ihrer Dosierung, die durch Cholinesterasehemmer induzierte Kraftzunahme des myasthenen Muskels auslöschen. Werden die Cholinesterasehemmer nach den Corticosteroiden gegeben, so kann gelegentlich sogar eine weitere paradoxe Abnahme der Muskelkraft beobachtet werden.
Bezüglich der Frage, ob und in welcher Dosierung Cholinesterasehemmer während der ACTH- und der Corticosteroidtherapie verabfolgt werden sollen, gehen die Meinungen weit auseinander. Engel (24) fordert ein völliges Absetzen während der kurzfristigen Stoßtherapie. Le Goulon (37, 38) spricht sich dagegen für ein Beibehalten der Cholinesterasehemmermedikation aus.

Auch bezüglich der Cholinesterasehemmer wurde bei den Behandlungen in Würzburg kein festes Schema angewandt. Die Dosierung richtete sich bei allen Patienten nach dem jeweiligen Bedarf und wurde unter der Therapie mit ACTH oder Prednison nur bei fünf Patienten tageweise, zum Beispiel während der Zeit der Beatmung und Intubation, abgesetzt. Bei den meisten Patienten konnte während dieser Therapie die Mestinondosis nach Tagen oder Wochen deutlich reduziert werden.

Die Thymektomie scheint die ACTH- und Corticosteroidwirkung nur wenig zu beeinflussen (37, 38). Namba (67) glaubt eine geringfügig höhere Besserungsrate unter ACTH festgestellt zu haben, wenn eine Thymektomie vorausgegangen war. Daneben wird von ihm sowie von Pinelli (78) eine praeoperative ACTH-Behandlung zur Vermeidung operativer und postoperativer Komplikationen vorgeschlagen.

In Würzburg wird bei der generalisierten Myasthenie immer die frühe Thymektomie angestrebt, wobei aber mittlerweile bei krisengefährdeten Patienten vor dem operativen Eingriff eine Prednison-Behandlung durchgeführt wird.

ACTH- bzw. Corticosteroidtherapie und Thymektomie können sich somit gut ergänzen, zumal die erstere sehr rasch wirkt, die Thymektomie dagegen erst nach Monaten den Krankheitsverlauf günstig beeinflußt (2).

Wenn bei dieser Untersuchung als unmittelbarer Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation eine vorausgegangene Thymektomie angeführt wurde, handelte es sich nur um eine ganz geringe Anzahl aller thymektomierten Myastheniker, die nicht im Verlauf einer gewöhnlichen postoperativen Intensivpflege, sondern wegen der operativ bedingten Verschlechterung der myasthenen Erscheinungen auf der Intensivstation behandelt werden mußten. Bei diesen Patienten lag aber keine Indikation zu einer sofortigen ACTH- oder Corticosteroidbehandlung vor; es genügte zunächst eine neue medikamentöse Einstellung auf Cholinesterasehemmer. Insgesamt ging einer ACTH- oder Corticosteroidbehandlung bei vier Patienten eine Thymektomie, die jeweils bereits über 3 Jahre zurücklag, voraus. Eine länger anhaltende Besserung über 1 bis 2 Jahre stellte sich nur bei zwei Patienten und eine kurzzeitige Besserung von weniger als einem Jahr ebenfalls bei zwei Patienten ein. Innerhalb von 2 Monaten vor der Therapie wurden zwei Patienten thymektomiert. Eine Erfolgsbeurteilung scheint bei dieser kurzen Zeitspanne noch nicht gerechtfertigt. Bemerkenswert ist jedoch, daß bei zwei Patienten, die sich nach einer ACTH- bzw. Prednison-Behandlung einer operativen Thymusentfernung unterzogen, die günstige Therapiewirkung sich offensichtlich innerhalb kurzer Zeit verstärkte.

Eine Kombination von Azathioprin und ACTH bzw. Corticosteroiden scheint allein schon durch den Pathomechanismus der Krankheit (Autoimmunerkrankung) und den Wirkungsmechanismus beider Medikamente (Immunsuppression) begründet. Aber auch die klinischen Ergebnisse sprechen eindeutig für einen günstigen additiven therapeutischen Ef[illegible]

Die Frage, zu welchem Zeitpunkt und ob alleine oder zusammen mit Azathioprin ACTH oder Corticosteroide eingesetzt werden sollen, läßt sich vielleicht dahingehend beantworten:

Wenn bei protrahiertem Krankheitsverlauf eine rasche Besserung erwünscht ist, diese aber mit Azathioprin wegen des verzögerten Wirkungseintritts, der bis zu 3 Monate dauern kann, nicht erzielt werden kann, ist die sofortige alleinige Gabe von ACTH oder Corticosteroiden angezeigt. Im Anschluß an diese Behandlung sollte dann zur Erhaltung des Therapieeffektes Azathioprin verabreicht werden.

Bei leichterem Krankheitsverlauf kann der verzögerte Wirkungseintritt von Azathioprin abgewartet werden. Wird dann eine ACTH- oder Corticosteroidbehandlung eingeleitet, kann Azathioprin gleichzeitig weitergegeben werden, um den wechselhaften Verlauf unter dieser Therapie abzuschwächen.

Es sollte also stets je nach Schwere und Verlauf der Erkrankung der Einsatz beider Therapieformen erwogen und der günstige additive therapeutische Effekt ihrer Kombination ausgenützt werden.

5. Zusammenfassung

In der Zeit von Juli 1972 bis August 1976 wurden auf der neurologischen Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg 21 Myasthenie-Patienten behandelt, von denen nach dem Ossermanschen Schema die meisten den Gruppen IIB und III, einige wenige aber auch der Gruppe IIA, zugehörten. Für eine Behandlung auf der Intensivstation und die Entscheidung, bei 15 der 21 Patienten eine ACTH- oder Corticosteroidtherapie durchzuführen, gab es sehr verschiedene Anlässe, wie cholinerge Krise, Therapieresistenz bei Zytostatikamedikation, Dekompensation der myasthenen Erscheinungen und auch der Versuch einer primären Behandlung mit ACTH oder Prednison. Dabei wurde Prednison bei 8 und ACTH bei 7 Patienten eingesetzt, wobei kein starres Therapieschema vorlag, sondern eine individuelle Einstellung jedes einzelnen Patienten erfolgte.

Das Ergebnis, viermal eine sehr gute, siebenmal eine gute, dreimal eine mäßige und nur einmal keine Besserung, rechtfertigt den Einsatz von ACTH und Corticosteroiden nicht nur als letztes Mittel bei Versagen der anderen immunsuppressiven Therapiemöglichkeiten wie Thymektomie und Azathioprinmedikation, sondern auch als erste immunsuppressive Maßnahme ohne besondere Einschränkung der Indikation und vor allem in sinnvoller Kombination mit den vorgenannten Behandlungsmethoden, wobei die Einstellung auf Cholinesterasehemmer jedoch in jedem Fall als Basistherapie vorgenommen werden sollte. Insgesamt dürfen die hier vorliegenden positiven Ergebnisse jedoch nicht überbewertet werden, da es sich bei der Untersuchung um ein vergleichsweise kleines Patientenkollektiv handelt. Auch die scheinbar zu beobachtende Beziehung zwischen Alter, Geschlecht und Therapieerfolg

darf nicht fehlgedeutet werden, da sie schon allein durch das bevorzugte Auftreten der Erkrankung in bestimmten Alters- und Geschlechtsgruppen, sowie durch die Auswahl des Patientengutes zur ACTH- oder Corticosteroidtherapie wesentlich festgelegt ist. Ebenso finden sich die verschiedensten Ausprägungen der Myasthenie, was folglich eine individuelle Dosierung und Dauer der Medikation erforderte. Es lassen sich diesbezüglich also keine aussagekräftigen Mittelwerte bilden.

Zusammenfassend läßt sich jedoch feststellen, daß hier an der Klinik bevorzugt Prednison gegeben wird. Die Therapie wird an- und absteigend durchgeführt, um einen Gewöhnungseffekt und die Folgeerscheinungen eines plötzlichen Absetzens der Medikation zu vermeiden. Durch die alternierende Gabe wird der Therapieverlauf günstig beeinflußt, da so am therapiefreien Tag eine gewisse Erholung des Organismus möglich ist. Eine Langzeittherapie wird wegen der organischen und endokrinologischen Nebenwirkungen nicht durchgeführt.

1 Arts, W.F., H.J. Oosterhuis: Effect of prednisolone on neuromuscular blocking in mice in vivo. Neurology 25 (1975) 1088-1090

2 Balzereit, F.: Erfahrungen mit der Azathioprintherapie. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 272-275

3 Bammer, H.G.: Grundzüge und Grenzen der ACTH-Cortison-Therapie in der Neurologie. Bibl. Psychiat. Neurol. 139 (1969) 36-59

4 Bennet, A.E., P.T. Cash: Curare as a diagnostic test for Myasthenia gravis. Curarization an etiologic clue in the disease. Trans. Amer. Neurolog. Ass. 68 (1942) 102-106

5 Bergström, K., C. Franksson, G. Matell, G. v.Reis: The effect of thoracic duct lymph drainage in myasthenia gravis. Europ. Neurol. 9 (1973) 157

6 Bergström, K., C. Franksson, G. Matell, B.Y. Nilsson, A. Persson, G. v.Reis, R. Stensman: Drainage of thoracic duct lymph in twelve patients with myasthenia gravis. Europ. Neurol. 13 (1975) 19

7 Berndt, S.F.: Pharmakologie der motorischen Endplatte. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 174-180

8 Birnberger, K.L., A. Struppler: Einfluß von ACTH und Cortison auf die neuromuskuläre Übertragung: elektrophysiologische Untersuchungen in vitro. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 254-261

9 Blalock, A., M.F. Mason, H.T. Morgan, S.S. Rivenss: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Ann. Surg. 110 (1939) 544-561

10 Brendel, W., J. Seifert: Effect of maximum immune suppression with thoracic ductus drainage, alg, azathioprin and cortison in some neurological disorders. Proc. R. Soc. Med. 65 (1972) 531-536

11 Brunner, N.G., T. Namba, D. Grob: Corticosteroids in management of severe, generalized myasthenia gravis. Neurology (Minneap.) 22 (1972) 603-610

12 Brunner, N.G., C.L. Berger, T. Namba, D. Grob: Corticotropine or cortico-steroids in generalized myasthenia gravis: comparative studies and role in management. Ann. N.Y. Acad. Sci. 274 (1976) 577

13 Bryan-Brown, C.W.: Contributions of the intensive care unit in the care of the myasthenia gravis patient. Mt Sinai J. Med. N.Y. 38 (1971) 573-579

14 Cape, C.A., R.A. Utterback: Treatment of myasthenia gravis with adrenocorticotropic hormone (ACTH): massive short-term and maintenance treatment. J. Neurosurg. Psychiat. 32 (1969) 290

15 Cape, C.A.: Adrenal insufficiency in myasthenia gravis a possible cause of adrenocorticotropic hormone (ACTH) treatment failure. Bull. Los Angeles neurol. Soc. 37 (1972) 124-130

16 Cape, C.A., et al.: Correlation of the clinical response to ACTH-treatment with the endocrine status in myasthenia gravis. South Med. J. 66 (1973) 1011-1013

17 Cape, C.A.: Ocular response to corticotropin in myasthenia gravis. Arch. Ophthalmol. 90 (1973) 292-293

18 Castleman, B., E.H. Norris: The pathology of the thymusgland in myasthenia gravis. Medicine (Baltimore) 28 (1949) 27-58

19 Castleman, B.: The pathology of the thymusgland in myasthenia gravis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 135 (1966) 496-503

20 Churchill-Davidson, H.C., A.T. Richardson: The action of decamethonium iodide (C10) in myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 15 (1952) 129

21 Chvostek, F.: Myasthenia gravis und Epithelkörper. Klin. Wschr. (Wien) 21 (1908) 37

22 Desmedt, J.E.: The neuromuscular disorder in myasthenia gravis. XI. Electrical and mechanical responses to nerve stimulation in hand muscles. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology. Bd. I, hrsg. von J.E. Desmedt, Karger, Basel 1973. 241-304

23 Engel, W.K., J.R. Warmolts: Myasthenia gravis: a new hypothesis of the pathogenesis and a new form of treatment. Ann. N.Y. Acad. Sci. 183 (1971) 72

24 Engel, W.K., B.W. Festoff, B.M. Patten, M.D. Swerdlow, H.H. Newbak, M.D. Thompson: Myasthenia gravis. Ann. intern. Med. 81 (1974) 225-246

25 Erb, W.H.: Zur Kasuistik der bulbären Lähmungen. Über einen neuen, wahrscheinlich bulbären Symptomenkomplex. Arch. Psychiat. Nervenkr. 9 (1878/79) 325

26 Erbslöh, F.: Funktionsmyopathien. In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, hrsg. von G. Bodechtel, Stuttgart, ^{3}1974

27 Fischer, K., H.G. Mertens, K. Schimrigk: Ein Beitrag zur Immunopathologie bei Myasthenia gravis. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 1760

28 Flacke, W.E.: Treatment of myasthenia gravis. New. Eng. J. Med. 288 (1973) 27-31

29 Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte und Apotheker. Hrsg. von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. Zürich 1975. 332-343

30 Frick, E.: Ductus-thoracicus-Drainage und ALG. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 280-282

31 Fuhrmeister, U.: persönliche Mitteilung

32 Genkins, G., P. Kornfield, K.E. Osserman u. Mitarb.: The use of ACTH and cortico-steroids in myasthenia gravis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 183 (1971) 369-374

33 Genkins, G., A.E. Papatestas, S.H. Horowitz, P. Kornfield: Studies in myasthenia gravis: Early thymectomy. Amer. J. Med. 58 (1975) 517-524

34 Gibberd, F.B., F. Navab, C.L. Smith: Treatment of ocular myasthenia with corticotrophin. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34 (1971) 11-13

35 Giordano, A.S., J.L. Haymond: Myasthenia gravis: a report of 2 cases with necropsy findings. Amer. J. clin. Path. 14 (1944) 253-265

36 Goldflam, S.: Über einen scheinbar heilbaren bulbärparalytischen Symptomenkomplex mit Beteiligung der Extremitäten. Dt. Z. Nervenheilk. 4 (1893) 312-352

37 Le Goulon, M., et al.: Treatment of myasthenia gravis with adrenocorticotrophins (ACTH and Synacthen) apropos of 100 treatments in 25 patients. Rev. Neurol. (Paris) 127 (1972) 457-470

38 Le Goulon, M., et al.: Treatment of myasthenia gravis with corticotropic hormone. Sem. Hop. (Paris) 48 (1972) 3371-3375

39 Grob, D., A.M. Harvey: Effect of adrenocorticotrophic hormones administration in patients with myasthenia gravis and report of onset of myasthenia during prolonged cortisone administration. Bull. Johns Hopk. Hosp. 91 (1952) 124-136

40 Harvey, A.M., M.R. Whitehill: Quinine as an adjuvant to prostigmin in the diagnosis of myasthenia gravis. Bull. Johns Hopk. Hosp. 61 (1937) 216

41 Hertel, G., K. Ricker: Klinische Wertigkeit diagnostischer Methoden. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker, K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 56-65

42 Hertel, G., K. Ricker, F. Schumm und P. Fuchs: Begleitkrankheiten der Myasthenie. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 127-132

43 Hertel, G. und K. Ricker: Kriterien des Therapieerfolges. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 198-204

44 Hertel, G., R.W.Ch. Janzen, L. Lachenmayer, D. Marquetand, H.G. Mertens, K. Ricker, F. Schumm, D. Seitz und E.R. Webeling unter Mitarbeit von F. Balzereit, H. Bammer, J. Finke, H.C. Hopf und G. Paal: Verlaufsbeobachtungen nach Thymektomie in einer multizentrischen Studie. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 227-236

45 Howard, F.M., D.D. Duane, E.H. Lambert, J.R. Daube: Alternate-day prednisone. A double-blind controlled study. Preliminary report. Ann. N.Y. Acad. Sci. 274 (1976) 596

46 Jenkins, R.B.: Treatment of myasthenia gravis with prednisone. Lancet 1972/I, 765-767

47 Jolly, F.: Über Myasthenia gravis pseudoparalytica. Berl. klin. Wschr. 32 (1895) 1-7, 33-34

48 Kane, C.A.: The effect of certain endocrine glands on myasthenia gravis. Ann. J. Med. 19 (1955) 729-733

49 Keynes, G.L.: The results of thymectomy in myasthenia gravis. Brit. med. J. 1949 II, 611-616

50 Keynes, G.L.: Surgery of the thymusgland. Lancet 1954 II, 1197-1208

51 Keynes, G.L.: The history of myasthenia gravis. Med. Hist. 5 (1961) 313-326

52 Kjaer, M.: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes treated with prednisone. Acta neurol. scand. 47 (1971) 464-474

53 Klein, J.J., K.E. Osserman: Studies in myasthenia gravis. Pituitary-Adrenal-Function. New. Eng. Jour. Med. 271 (1966) 177-181

54 Krämer, W.: Intensivtherapie. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 187-190

55 Kunze, K.: Myasthenia gravis pseudoparalytica. Klinik, Pathogenese, Therapie. Med. Klin. 68 (1973) 723-730

56 Kunze, K.: Krankheitsverhalten unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 156-158

57 Leövey, A., A. Szobor, Gy. Szegedy, J. Szathmáry, Gy. Petrány: Myasthenia gravis: ALG treatment of seriously III patients. Europ. Neurol. 13 (1975) 422

58 Liversledge, L.A., G.G. Yuill, I.M.S. Wilkinson, J.A. Hughes: Benefit from adrenocorticotrophine in myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37 (1974) 412-415

59 Mertens, H.G., F. Balzereit, M. Leipert: The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. Europ. Neurol. 2 (1969) 321-339

60 Mertens, H.G., G. Hertel: Immundepressive Behandlung von Myasthenie und Plymyositis. Med. Welt (Stuttgart) 24 (1973) 955-963

61 Mertens, H.G.: Indikation, Kontraindikation und Gefahren immunsuppressiver Therapie. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 193-197

62 Mertens, H.G. und G. Hertel: Langzeittherapie mit Zytostatika. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 264-272

63 Millikan, C.H., L. Eaton: Clinical evaluation of ACTH and cortisone in myasthenia gravis. Neurology (Minneap.) 1 (1951) 145-152

64 Moehling, R.C.: Myasthenia gravis: Treatment by implantation of Desoxycorticosterone Acetat Pellets. JAMA 115 (1940) 123

65 Mount, F.W.: Corticotropine in treatment of ocular myasthenia. A controlled clinical trial. Arch. Neurol. (Chic.) 11 (1964) 114-124

66 Namba, T., N.G. Brunner, M.S. Shapiro, D. Grob: Corticotropine therapy in myasthenia gravis: effects, indications, and limitations. Neurology (Minneap.) 21 (1971) 1008-1018

67 Namba, T., S.B. Brown, D. Grob: Neonatal myasthenia gravis: Report of two cases and review of the literature. Pediatrics 45 (1970) 488

68 Oosterhuis, H.J.G.H.: Erfahrungen mit Glukokortikoiden. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 246-251

69 Oosterhuis, H.J.G.H., W.F. Arts: In vivo Untersuchungen über den Einfluß von Kurz- und Langzeit-Glukokortikoidgabe auf einen neuromuskulären Block bei Mäusen. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 261-263

70 Oppenheim, H.: Über einen Fall von chronischer progressiver Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund. Arch. path. Anat. 108 (1887) 522-530

71 Oppenheim, H.: Die Myasthenische Paralyse (Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund). Berlin 1901

72 Osserman, K.E., L.J. Kaplan: Rapid diagnostic test for myasthenia gravis. J. Amer. med. Ass. 150 (1952) 265

73 Osserman, K.E., G. Genkins: Studies in myasthenia gravis: short-term massive corticotrophine therapy. J. Amer. med.Ass. 198 (1966) 699-702

74 Osserman, K.E., G. Genkins: Studies in myasthenia gravis: review of a twenty year experience in over 1200 patients. Mt Sinai J. Med. 38 (1971) 497

75 Pateisky, K., H. Reisner: Tageweise alternierende, hochdosierte Cortison-Langzeitbehandlung. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 251-253

76 Patten, B.M., K.L. Oliver, W.K. Engel: Adverse interaction between steroid hormones and anticholinesterase drugs. Neurology (Minneap.) 24 (1974) 442

77 Perlo, V.P., P.C. Poskanzer, R.S. Schwab, H.R. Viets, K.E. Osserman, G. Genkins: Myasthenia gravis: Evaluation of treatment in 1355 patients. Neurology (Minneap.) 16 (1966) 431-439

78 Pinelli, P., et al.: The relationship between negative and positive effects of ACTH treatment in myasthenia gravis. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 25 (1968) 514

79 von Reis, G., A. Lijestrand, G. Matell: ACTH and spironolactone in myasthenia gravis. Acta neurol. scand. 41 (1965) 463-471

80 von Reis, G., A. Lijestrand, G. Matell: Treatment of severe myasthenia gravis with large doses of ACTH. Ann. of the N.Y. Acad. of Sci. 135 (1966) 409

81 Rowland, L.P., H. Aranow jr., P.F.A. Hoefer: Endocrine aspects of myasthenia gravis. In: Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie, hrsg. von E. Kuhn. Berlin 1969. 416-426

82 Schering-Information: Die systematische Glukokortikoidtherapie (in 12 Folgen). 1970/71

83 Schimrigk, K.: Lichtmikroskopische Befunde an der Skelettmuskulatur. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 40-46

84 Seybold, M.E., D.B. Drachman: Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. N. Engl. J. Med. 290 (1974) 81-84

85 Shapiro, S., T. Namba, D. Grob: The effect of corticotrophine on the neuromuscular junction. Neurol. 18 (1968) 1018-1022

86 Simon, H.E.: Myasthenia gravis: effect of treatment with anterior pituitary extract. Preliminary report. 1935

87 Simpson, J.A.: Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scot. med. J. 5 (1960) 419

88 Simpson, J.A.: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In: Disorders of Volontary Muscle, hrsg. von J.N. Walton. London, ^{3}1974. 653-692

89 Strother, C.M.: Cortocosteroid-induced mediastinal widening in myasthenia gravis. Arch. Neurol. 32 (1975) 702-703

90 Torda, C., H.G. Wolff: Effect of adrenotrophic hormone of pituitary gland on ability of tissue to synthetize acetyl choline. Proc. soc. exper. Biol. (N.Y.) 57 (1944) 137

91 Torda, C., H.G. Wolff: Effects of administration of the adrenocorticotrope hormone on patients with myasthenia gravis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 66 (1951) 163-170

92 Tuncbay, T.O., W.B. Ketel, B. Boshes: Cortisone effects on myoneural junction. Neurology (Minneap.) 15 (1965) 314-320

93 Viereck, H.-J.: Chirurgische Probleme. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk. Stuttgart 1977. 215-217

94 Viets, H.R.: A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. J. Amer. med. Ass. 153 (1953) 1273

95 Walker, M.B.: Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1934/I, 1200

96 Weigert, C., L. Laquer: Beiträge zur Lehre von der Erbschen Krankheit. 1. Über die Erbsche Krankheit (Myasthenia gravis). Neurol. Zbl. 20 (1901) 594

Weigert, C., L. Laquer: Beiträge zur Lehre von der Erbschen Krankheit. 2. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erbschen Krankheit (Myasthenia gravis). Neurol. Zbl. 20 (1901) 597

97 Willis, T.: De anima brutorum. Oxford oder Amsterdam 1672. 288

98 Wilson, R.W., M.D. Ward, T.R. Johns: Corticosteroids: A direct effect at the neuromuscular junction. Neurology (Minneap.) 24 (1974) 1091-1095

Dem Referenten,

Herrn Professor Dr. med. G. Hertel,

möchte ich für die Überlassung des Themas, sowie für die Führung und die hilfreiche Unterstützung bei der Arbeit danken.

Dem Direktor der Klinik,

Herrn Professor Dr. med. H.G. Mertens,

sage ich Dank für die Übernahme des Korreferates und die Erlaubnis, daß ich an seiner Klinik arbeiten durfte.

Danken will ich auch den

Herren Dr. med. U. Fuhrmeister und

Dr. med. P. Reuther

für die vielen wertvollen Hinweise bezüglich der Intensivtherapie und für die Möglichkeit, Einblick in die Arbeit einer Intensivstation zu nehmen und direkten Kontakt mit den dortigen Patienten aufzunehmen.

Lebenslauf

Am 31. Oktober 1952 wurde ich in Amorbach als zweite Tochter der Eheleute Alois Zeller und Katharina Zeller, geb. Grix, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Amorbach (September 1959 bis Juli 1963) trat ich im September 1963 in das Karl Ernst Gymnasium in Amorbach ein und legte dort im Juni 1972 die Reifeprüfung ab.

Im Oktober 1972 nahm ich das Studium in Würzburg auf, zunächst an der Pädagogischen Hochschule, wechselte aber dann im Mai 1973 zum Medizinstudium an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität.
Im März 1975 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab, im März 1976 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, im August 1978 den Zweiten Abschnitt und im Oktober 1979 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Im Mai 1976 nahm ich an der Neurologischen Universitätsklinik unter Anleitung von Herrn Professor Dr. med. G. Hertel die Arbeit für die vorliegende Inaugural-Dissertation auf, die ich im Oktober 1978 abschloß.

Am 2. Juli 1980 habe ich Herrn Rainer Sommer geheiratet.

Bad Kreuznach, 25. Juli 1980

Manita Sommer

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80